

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

SUR LA VACCINATION PRÉVENTIVE
DES ENFANTS NOUVEAU-NÉS
CONTRE LA TUBERCULOSE PAR LE BCG

par A. CALMETTE

(avec la collaboration de C. GUÉRIN, L. NÈGRE et A. BOQUET).

I

Nous nous proposons d'exposer dans ce mémoire les résultats actuellement connus des vaccinations préventives de la tuberculose qui, depuis le 1^{er} juillet 1924, ont pu être effectuées sur un assez grand nombre de nouveau-nés, en France et dans plusieurs pays étrangers, grâce au concours éclairé et empressé du corps médical (1).

Mais, avant de présenter les statistiques établies d'après le dépouillement de notre fichier et de notre correspondance, il nous paraît opportun de rappeler brièvement les faits expérimentaux et les principes sur lesquels est basée la méthode de prémunition par le BCG.

(1) Les essais faits de 1921 à 1924 ont déjà été rapportés dans ces *Annales* (40, février 1926, p. 89). On lira plus loin une note des Drs B. Weill-Hallé et Turpin à leur sujet.

C'est incontestablement à Marfan que revient le mérite d'avoir le premier, en 1886 (1), attiré l'attention des cliniciens sur la résistance que présentent, à l'égard des formes graves de tuberculose, les sujets qui portent des cicatrices d'écrouelles, de lupus ou d'autres accidents de nature tuberculeuse survenus au cours de leur jeune âge, et dont ils ont guéri.

Une constatation analogue fut faite beaucoup plus tard (1906) par H. Vallée et Rossignol (2) au cours de leurs essais de contrôle de la bovovaccination de Behring. Une génisse qui avait d'abord réagi à la tuberculine et qui, quelques mois plus tard, avait cessé de réagir alors que son état de santé paraissait normal, se comporta tout autrement, vis-à-vis d'une infection intraveineuse virulente, que les autres animaux sains du même lot. Il semblait donc qu'une première atteinte bénigne de tuberculose avait conféré à cet animal « une résistance marquée, mais non absolue, à une réinfection grave ».

L'exactitude de ces observations, de Marfan sur l'homme, de H. Vallée et Rossignol sur le bœuf, fut expérimentalement confirmée, d'abord par nous-même avec C. Guérin (août 1906) [3] au cours de nos recherches sur l'infection des jeunes bovins par les voies digestives, puis en 1908-1909 par les expériences de Römer (4) sur le mouton et sur le cobaye, et par celles de R. Kraus et Grosz, de R. Kraus et Wolk sur le singe (5).

Voici les conclusions auxquelles nous étions conduits dès 1906 :

« 1^o Un animal qui ingère, en un unique repas infectant, une petite quantité de bacilles tuberculeux virulents, finement divisés, contracte sûrement la tuberculose soit pulmonaire, soit exclusivement ganglionnaire, soit pulmonaire et ganglionnaire en même temps. Il réagit à la tuberculine pendant un à deux mois, quelquefois davantage, et *peut guérir*.

« 2^o Les animaux ainsi guéris ne sont plus susceptibles, au

(1) *Archives générales de Médecine*, vol. 1, 1886, p. 423 et 575.

(2) *Bull. de la Soc. de Méd. vétér. prat.*, 15 mars 1906, p. 42.

(3) Ces *Annales*, 20 août 1906, p. 609.

(4) *Sitzungsber. d. ärztl. Vereins zu Marburg*, 19 mai 1908.

(5) *Centr. f. Bakl.*, 42, 1908 et 47, 1910.

moins pendant un certain temps, d'être réinfectés, alors même qu'on leur fait ingérer des quantités beaucoup plus considérables de bacilles virulents. Ils sont donc *vaccinés*.

« 3^e Par contre, les animaux que l'on soumet à deux ou plusieurs réinfections successives par le tube digestif, répétées à courts intervalles, ne guérissent jamais. Leurs lésions s'aggravent et évoluent rapidement vers la caséification.

« Ces faits, ajoutons-nous, expliquent pourquoi les bovidés tués dans les abattoirs, et les hommes morts accidentellement, présentent si souvent, à l'autopsie, des lésions tuberculeuses anatomiquement guéries. Ces bovidés et ces hommes ont dû s'infecter assez rarement, au cours de leur existence, pour avoir eu le temps de guérir leurs premières lésions et de se vacciner.

« Un grand nombre d'autres bovidés et d'autres hommes, au contraire, sont devenus et sont restés tuberculeux parce qu'ils ont subi une série de réinfections successives avant de pouvoir guérir les lésions produites par leur première atteinte. »

Il était ainsi expérimentalement démontré, pour la première fois, qu'une seule contamination bacillaire peu intense détermine, en général, une infection qui reste bénigne et qui confère une résistance manifeste aux réinfections subséquentes, tandis que les contaminations plusieurs fois répétées à courts intervalles, ou massives, provoquent une tuberculose grave, mortelle à plus ou moins brève échéance.

Dès lors, en présence de l'échec à peu près complet de toutes les tentatives faites par un grand nombre d'expérimentateurs en vue de réaliser l'immunité antituberculeuse, soit avec les tuberculines ou divers extraits bacillaires, soit avec des bacilles morts, soit avec des bacilles vivants spontanément atténués ou virulents et de provenances diverses (bacilles humains, bovins, aviaires, d'animaux à sang froid, paratuberculeux), nous étions naturellement portés à diriger nos recherches vers l'obtention de la résistance aux réinfections par l'imprégnation aussi précoce que possible de tout le système lymphatique de l'organisme, — la tuberculose étant essentiellement une maladie du système lymphatique, particulièrement grave dans le jeune âge, — avec des bacilles tuberculeux vivants mais privés de virulence.

Nous estimions, en effet, impossible de songer à réaliser pratiquement cette sorte d'immunité, ainsi que l'ont tenté Gerald

Webb, et W. Williams (1) aux Etats-Unis, et plus récemment Selter (2) en Allemagne, à l'aide de doses, même extrêmement minimes de bacilles de virulence normale ou affaiblie, car la sensibilité des sujets, suivant l'espèce ou la race à laquelle ils appartiennent (comme aussi suivant leur âge et leurs conditions d'existence), est trop variable pour qu'on n'ait pas à craindre de déclencher parfois une infection mortelle.

Dans l'espoir d'atteindre le but vers lequel convergeaient ainsi nos efforts, nous nous adressâmes en premier lieu (1906-1907) à des bacilles vivants d'origine équine, faiblement tuberculeux et presque dépourvus de virulence pour le cobaye.

Mais l'emploi de ces germes, très voisins du type aviaire, pouvait présenter des dangers analogues à ceux qui, à la suite des travaux de Stanley-Griffith et de Titze, avaient été justement reprochés aux bacilles d'origine humaine atténus que Behring utilisait comme *bovovaccin*. Nous avons donc cherché à créer artificiellement une race de bacilles tuberculeux qui fût réellement privée de virulence pour toutes les espèces animales et qui pût servir de vaccin au même titre que les vaccins de Pasteur, c'est-à-dire *dont les caractères fussent héréditairement fixés*.

Après beaucoup de tentatives restées vaines, nous avons trouvé, dans la bile de bœuf glycérinée à 5 p. 100, un milieu qui, malgré sa grande alcalinité, permet, sur pomme de terre, la culture du bacille tuberculeux en modifiant, non seulement son aspect qui devient semblable aux cultures de morve, mais aussi sa virulence à ce point que, déjà après 30 réensemencements effectués tous les vingt-cinq jours sur ce milieu, un bacille bovin originairement très virulent est devenu presque inoffensif pour le cobaye et pour le veau (3).

En poursuivant avec persévérance nos cultures successives, nous avons pu nous convaincre, au bout de treize années et après 230 passages ininterrompus sur bile, que notre bacille, même injecté à fortes doses en émulsion fine, dans les veines ou dans le péritoïne des rongeurs de laboratoire, cobayes ou

(1) *Journ. Americ. med. Assoc.*, 57, 1911, p. 1431.

(2) *Deuts. med. Woch.*, 51, 1925, p. 933.

(3) *Acad. des Sc.*, 150, 2 nov. 1909; 151, 4 juillet 1909 et ces *Annales*, 27 févr. 1913; 28 avril 1914.

lapins, est parfaitement inoffensif, et qu'il ne produit plus de tubercules; que, cependant, il reste un excellent antigène, capable de provoquer la formation dans l'organisme des animaux sains, et surtout dans celui des animaux tuberculeux, de grandes quantités d'anticorps et que, dans les milieux usuels de culture, où il reprend l'aspect normal du bacille de Koch, il demeure un actif producteur de tuberculine.

L'expérimentation sur de jeunes bovins d'abord, puis sur des singes de diverses espèces, y compris les anthropoïdes (1), montra bientôt que ces bacilles biliés, dits BCG, privés de virulence, absorbés par les voies digestive, sous-cutanée ou intraveineuse, confèrent aux animaux, et sans qu'il puisse en résulter pour eux le moindre danger, le même état de résistance vis-à-vis des réinfections que réalise dangereusement une très légère infection virulente.

Il était donc tout indiqué d'essayer de se servir de ces bacilles pour créer artificiellement, dans les organismes sensibles et dès le plus jeune âge de ceux-ci, un état de prémunition (2) protecteur contre les contaminations accidentelles par le virus tuberculeux.

Nous avions montré, d'autre part, que le passage des bacilles tuberculeux à travers les parois intestinales s'effectue normalement avec une grande facilité dans le jeune âge (3), surtout pendant les quelques jours qui suivent la naissance alors que la muqueuse de l'intestin grêle, ainsi que nous l'a appris Disse (4), n'est encore constituée que par des cellules protoplasmiques; de sorte que nous avons résolu de profiter de cette brève période pour réaliser, chez les jeunes animaux à la mamelle, et aussi chez les enfants nouveau-nés, la prémunition, en leur faisant absorber une quantité convenable de BCG par voie buccale.

Chez les sujets adultes, la faculté d'absorber les microbes par les voies digestives persiste encore. Nous avons pu l'établir

(1) Ces *Annales* (mémoire de R. Wilbert), août 1925.

(2) Rappelons que ce mot a été proposé en 1924 par Edm. Sergent et Donatien pour désigner l'état d'infection protectrice qu'on réalise dans certaines maladies dues à des protozoaires (Piroplasmoses bovines en particulier).

(3) Ces *Annales*, oct. 1905 et mai 1905

(4) *Berl. klin. Woch.*, 4, 1903.

en 1905, avec le bacille tuberculeux, pour les animaux des espèces bovine et caprine; en 1909-1912, pour le lapin et le cobaye. Mais elle est alors considérablement réduite, et trop aléatoire pour qu'elle puisse servir à une prémunition rendue plus problématique encore par l'extrême fréquence, surtout chez l'homme et chez les bovidés adultes, d'une infection bacillaire préexistante.

Telles furent l'origine et, très brièvement résumée, l'évolution des recherches qui nous ont déterminés à entreprendre de prémunir les jeunes animaux et les jeunes enfants contre l'infection tuberculeuse virulente, en utilisant le BCG.

Nous ne reviendrons pas ici sur les faits expérimentaux, ni sur les observations que nous avons déjà rapportés, non plus que sur les premiers essais de vaccination des nouveau-nés effectués de 1921 à 1924, si ce n'est pour laisser à nos collaborateurs B. Weill-Hallé et Turpin, qui en avaient dirigé, d'accord avec nous, l'exécution, la tâche d'en rapporter eux-mêmes les résultats dans une note qu'on lira plus loin.

II. — Mortalité par tuberculose des enfants de 0 à 1 an.

Fréquence et gravité de l'infection bacillaire dans le premier âge. Infection intra-utérine.

Lorsqu'il s'est agi d'étudier les effets du BCG sur les enfants nouveau-nés, nous avons dû tout d'abord nous efforcer de recueillir des renseignements aussi précis que possible sur la mortalité par tuberculose des nourrissons de 0 à 1 an, d'une part dans les familles apparemment saines, et d'autre part dans les familles dont un ou plusieurs membres sont atteints de tuberculose. Malheureusement, en l'absence de déclaration obligatoire de cette maladie, aucune statistique officielle ne pouvait être invoquée. Nous avons dû nous adresser aux œuvres anti-tuberculeuses, surtout aux dispensaires d'hygiène sociale dont il existe maintenant un grand nombre, — près de 500 en France, — et l'enquête que nous avons effectuée a permis d'établir que, sur 1.364 enfants nés en 1922 de mères tuberculeuses, ou élevés dans un foyer familial contaminé, 327, soit 24 p. 100 sont morts de 0 à 1 an, d'affections présumées tuberculeuses.

A Paris, d'après les chiffres fournis par l'Office public d'hygiène sociale de la Seine, cette mortalité s'élève à 32,6 p. 100.

Des chiffres un peu moindres, mais encore fort élevés (20 et 22 p. 100) ont été relevés en Belgique et dans un dispensaire de Londres. D'autres, plus formidables (70 et 82 p. 100), ont été cités par le professeur Forssner, de Stockholm, et par Léon Bernard, Robert Debré et Marcel Lelong.

Il semble bien que la contamination soit presque inévitable pour tout enfant qui vit au contact d'une mère phthisique. Celle-ci infecte son nourrisson, pour ainsi dire par chacun de ses gestes, par ses mains, par son propre lait, par la tétine du biberon, par son mouchoir, par sa salive et par ses baisers. Et cette infection offre une telle gravité, par sa continuité et par sa masse, que beaucoup de pédiatres affirment qu'en de tels cas la mortalité, avant la fin de la première année, atteint ou dépasse 59 p. 100; tandis que, si la contagion ne s'exerce qu'après la fin de la première année, entre un an et deux ans et demi, les risques de mort tombent à 1,66 p. 100.

D'après Cocault-Duverger (1), la mortalité de la tuberculose contractée avant l'âge d'un an serait de 35 p. 100, alors qu'elle devient presque nulle pour les cas contractés pendant la deuxième année.

Les statistiques hospitalières parlent dans le même sens. On constate dans tous les pays que l'infection bacillaire survenant dans les premières semaines après la naissance et jusqu'au huitième mois est presque fatalement mortelle. Passé le huitième mois et jusqu'au douzième, sa gravité est un peu moindre. Du douzième au quinzième, elle est, de nouveau, considérable, puis elle s'abaisse de seize à vingt-quatre mois, pour devenir très faible dans la suite, jusqu'à l'adolescence. Lorsqu'elle se manifeste après deux ans, son pronostic est insinément moins grave : elle prend alors la forme chronique. Ce sont les localisations aux groupes ganglionnaires, aux articulations et aux os qui apparaissent et qui, sous l'influence de réinfections accidentelles d'origine exogène ou endogène (tubercules caséifiés dont le contenu se déverse dans quelque vaisseau

(1) Evolution et pronostic de la tuberculose du nourrisson. *Thèse de Paris, 1922.*

sanguin), détermineront, vers l'âge de la puberté ou à l'âge adulte, la phthisie pulmonaire ou d'autres formes de tuberculose, de gravité variable suivant les organes qui se trouveront particulièrement atteints.

P. Strauss a relevé, dans les fiches des dispensaires réunies par le casier sanitaire de Paris, les indications fournies par 1.410 familles de tuberculeux qui avaient eu, au total, 6.820 enfants, de 1906 à 1911.

3.429 de ces enfants, soit 50,28 p. 100 étaient morts. Parmi ces familles, on en a noté 81 qui, sur 763 enfants, en avaient perdu 586, soit 76,8 p. 100. Les 177 qui restaient étaient tous plus ou moins gravement contaminés.

On savait déjà, par la recherche des réactions tuberculiniques suivant le procédé de Pirquet (cuti-réaction) que, sur 100 enfants vivant dans un milieu tuberculeux, 76 sont déjà infectés avant la fin de la première année, et récemment Ropke Margerete (1) a montré que *40 p. 100 des réactions positives s'observent chez des enfants qui vivent en contact avec des tuberculeux au début, non cracheurs de bacilles*, ce qui atteste le danger des contacts prolongés, même avec les sujets atteints de tuberculoses dites fermées.

Récemment J. Parisot et H. Saleur ont fait connaître les résultats du dépouillement de 1.090 dossiers du Dispensaire Villemin à Nancy (2).

Leur enquête a porté sur un total de 1.700 enfants, vivant les uns dans un milieu indemne de tuberculose, les autres dans un milieu contaminé :

Ils ont trouvé :

POURCENTAGE
de cuti-réactions
positives
à la tuberculine

1^o En milieu indemne :

De zéro à deux ans, sur 98 enfants	0
De deux à cinq ans, sur 115 enfants	8,69
De cinq à onze ans, sur 237 enfants	31,43
De onze à quinze ans, sur 148 enfants	57,43

(1) Beil. z. Klin. der Tub., 54, 1923, 252.

(2) Rev. d'Hyg. et de Prophylaxie sociale, novembre 1926, 281.

POURCENTAGE
de cuti-réactions
positives
à la tuberculine

2^e En milieu contaminé :

De zéro à deux ans, sur 47 enfants	54,0
De deux à cinq ans, sur 86 enfants	82,5
De cinq à onze ans, sur 152 enfants	91,3
De onze à quinze ans, sur 95 enfants	93,6

Ces chiffres ne prouvent pas qu'en milieu indemne la contamination ne s'est pas réalisée dans le tout jeune âge. Il est infiniment probable, au contraire, qu'elle s'est déjà produite chez tous les enfants qui, plus tard, de deux à quinze ans, réagiront à la tuberculine. Mais la période *anté-allergique* est sans doute beaucoup plus longue chez les jeunes sujets qui n'ont que de rares contacts avec des bacillifères fermés.

Par contre, en milieu contaminé, on peut dire avec J. Parisot et H. Saleur que l'infection bacillaire précoce est la règle à peu près absolue.

Le facteur actif de contagion a naturellement aussi une grande importance. Léon Bernard et Debré ont établi que la contagion des nourrissons de zéro à un an s'effectue dans 76,6 p. 100 des cas par la mère, dans 16 p. 100 des cas par le père, et dans 7,4 p. 100 des cas seulement par d'autres membres de la famille ou par des étrangers.

Mais leur statistique porte presque exclusivement sur la clientèle de la crèche de l'hôpital Laënnec qui ne reçoit que les enfants de mères tuberculeuses, de sorte qu'elle est inexacte en ce qui concerne la fréquence relative de la contamination des enfants par le père et par les collatéraux.

H. Lemoine (1) relate 23 cas mortels de tuberculose du nourrisson pour lesquels la source de contagion fut :

La mère	6 fois.
Mère et père	3 fois.
Père seul	9 fois.
Grand'mère	2 fois.
Collatéraux	2 fois.
Nourrice mercenaire	1 fois.

(1) Rev. de la Tuberc., mars 1925, 228.

Dans ces 23 cas mortels la durée de la contagion n'a été qu'une seule fois inférieure à quatre mois.

J. Parisot et H. Saleur ont relevé, dans leur enquête, les chiffres suivants :

FACTEUR DE CONTAGION	NOMBRE de sujets observés	PROPORTION p. 100 d'infectés
Mère seule	115, cohabitation.	89
Père seul	221, cohabitation.	83
Aieux et collatéraux	185, cohabitation.	79
Domestiques et familiers	24, cohabitation.	85
Contacts parents ou étrangers . . .	53, cohabitation.	94

Enfin Wilhelm Weinberg (1) qui a réuni d'importantes statistiques à Stuttgart, de 1873 à 1889, montre que la mortalité des enfants de zéro à un an, nés de mère tuberculeuse, est de 30,52 p. 100; que celle des enfants nés de père tuberculeux se trouve être presque égale : 29,88 p. 100, et que celle des enfants nés de père et mère tuberculeux est de 31,92 p. 100.

Par conséquent, si nous prenons seulement en considération le chiffre le plus bas fourni par notre enquête auprès des dispensaires contrôlés par le Comité National de Défense contre la tuberculose, on peut affirmer qu'actuellement, en France, au moins 25 p. 100 des enfants nés de mères tuberculeuses ou élevés dans un foyer familial contaminé succombent à l'infection tuberculeuse au cours de la première année de leur existence.

La comparaison de ce chiffre avec celui qui représente la mortalité par tuberculose parmi les enfants de zéro à un an, nés et élevés en milieu contaminé, mais prémunis par le BCG, va donc pouvoir nous permettre de porter un jugement sur la valeur pratique de la vaccination préventive.



INFECTION INTRA-UTÉRINE. — Encore, dans cette appréciation, convient-il de réservé la part qui revient indiscutablement à l'infection intra-utérine, dont les recherches récentes ont montré l'importance ignorée ou méconnue jusqu'à ces derniers temps.

(1) *Die Kinder der Tuberkulösen*, Leipzig, 1913

On savait bien, depuis les travaux déjà anciens de Calmette, Guérin et Deléarde (1), et par ceux d'Elisabeth Prosprt (2), effectués dans notre laboratoire et dans les services de Marfan, Nobécourt, Lereboullet, Méry et Debré, Apert, Aviragnet, aux Enfants-Assistés et aux Enfants-Malades, que, très souvent, les ganglions mésentériques de jeunes enfants en apparence parfaitement indemnes de tuberculose et morts de diverses maladies, recèlent des bacilles tuberculeux virulents, susceptibles d'infecter les cobayes auxquels on les inocule; mais personne ne pouvait supposer que, parmi les enfants, nés de mères tuberculeuses, qui succombent en nombre relativement important dès les premiers jours ou dans les trois ou quatre premiers mois après leur naissance, de débilité congénitale, ou sans cause connue, sans présenter la moindre lésion tuberculeuse visible à l'autopsie, plusieurs sont apparemment victimes d'une infection réalisée *in utero*, pendant la gestation de la mère, par le passage à travers le placenta d'un *ultra-virus tuberculeux* dont seule l'inoculation expérimentale a pu nous révéler l'existence.

Cet *ultra-virus*, qui traverse les filtres de porcelaine, est, ainsi que nous l'avons démontré avec J. Valtis en 1925 (3), susceptible, lorsqu'on l'inocule aux femelles de cobayes pleines, d'infecter l'organisme des fœtus et de déterminer des lésions tuberculeuses dans lesquelles on retrouve les formes normales, acido-résistantes, du bacille tuberculeux.

A la suite de nos expériences, d'autres faits, publiés par F. Arloing et A. Dufourt [de Lyon] (4) d'une part, par A. Calmette, J. Valtis et M. Lacomme avec la collaboration du professeur A. Couvelaire (5) d'autre part, ont apporté de multiples preuves de la fréquence relative avec laquelle se réalise ainsi la contamination des fœtus, alors même que la tuberculose de la mère n'offre pas une évidente gravité.

Les observations de A. Couvelaire, confirmées par les accoucheurs de tous les pays, avaient montré que beaucoup d'enfants nés de mères tuberculeuses dans les maternités, et séparés de leur mère dès la naissance, succombent sans cause apparente

(1) *Acad. des Sc.*, 21 mai 1906.

(2) *Soc. de Biol.*, 19 juillet 1924.

(3) *Acad. des Sc.*, 181, 15 octobre 1925.

(4) *Acad. des Sc.*, 181, 9 novembre 1925.

(5) *Acad. des Sc.*, 183, 8 novembre 1926.

au cours des premières semaines de leur vie. La proportion de ces morts dites *inexpliquées* oscille entre 12 et 38 p. 100. Il apparaît certain maintenant qu'une partie, qu'on peut évaluer au moins à un cinquième de ces morts, est imputable à l'infection transplacentaire par l'ultra-virus tuberculeux. Le plus grand nombre des autres paraît résulter des conditions de nutrition défectueuses qu'impose la séparation.

Est-ce à dire que cette infection transplacentaire doive être considérée comme assez fréquente, et assez grave par ses conséquences, pour rendre inutiles à la fois la vaccination préventive après la naissance et les efforts des organisations de prophylaxie antituberculeuse en vue de l'éloignement immédiat du nourrisson de sa mère phtisique? Assurément non, car les faits sont là pour témoigner de la réduction considérable de la mortalité par tuberculose, et, par voie de conséquence, du taux de la mortalité générale, parmi les enfants prémunis, par comparaison avec ce que l'on constate chez les *non-prémunis* placés dans les mêmes conditions d'existence. D'autre part, les bienfaisants effets des œuvres de placement familial sont indéniables. La meilleure démonstration en est fournie par l'Œuvre parisienne du placement familial des Tout-Petits, dont les statistiques actuellement connues sont des plus satisfaisantes puisque, du 13 avril 1920 au 31 décembre 1923, sur 298 enfants placés, on ne relevait que 9 décès, soit 3,02 p. 100 ou, en comptant les onze morts survenues dans les deux mois suivant la sortie des centres, 6,07 p. 100.

Si l'on écarte de la statistique les enfants qui meurent de soi-disant débilité congénitale ou de méningite dans les trois premiers mois après leur naissance, et qui ont presque sûrement été contaminés *in utero* par l'ultra-virus tuberculeux, les effets protecteurs du placement contre la contagion familiale s'affirment encore plus évidents.

C'est donc la contagion familiale, ce sont les *contacts*, c'est l'absorption, pour ainsi dire quotidienne, de bacilles plus ou moins nombreux, fraîchement issus de lésions tuberculeuses, qui assure la contamination du jeune enfant en milieu infecté. Et ce sont les conséquences néfastes de cette contamination que la prémunition par le BCG, — réalisée avant qu'elle ait pu se produire, — permet, croyons-nous, d'éviter.

III. — Extension et résultats de la vaccination préventive des nouveau-nés en France du 1^{er} juillet 1924 au 1^{er} janvier 1927.

L'innocuité du BCG pour les jeunes enfants, comme pour les jeunes animaux sensibles à la tuberculose, ayant paru suffisamment établie, l'Institut Pasteur décida de mettre, à partir du 1^{er} juillet 1924, des doses toutes préparées du nouveau vaccin à la disposition des médecins qui désiraient l'expérimenter, principalement pour la prémunition des enfants nés de mères tuberculeuses ou exposés à la contagion dans leur milieu familial.

Beaucoup de confrères de presque tous les départements (surtout ceux qui, spécialisés en physiologie ou en médecine infantile, ou assurant le service des dispensaires d'hygiène sociale, portent un intérêt particulier à la prévention de la tuberculose) nous ont apporté le plus bienveillant concours en nous donnant régulièrement des nouvelles des enfants vaccinés et suivis par eux. Nous nous faisons un devoir de les en remercier.

Grâce à eux, nous sommes maintenant en état d'établir une statistique embrassant une période de deux ans et demi pleins, qui permet de se rendre compte du gain d'existences humaines qu'on peut espérer de l'emploi du BCG pour la prémunition des jeunes enfants.



Afin d'échapper à toute suggestion, nous avons désiré que le dépouillement de nos fiches et le relevé des observations qui nous ont été transmises soit effectué en dehors de nous par un professionnel de la statistique. M. Moine, statisticien du Comité national de Défense contre la Tuberculose, a bien voulu se charger de ce travail. Nous lui en sommes reconnaissants.

Le même dépouillement avait été fait auparavant par le Dr Y. Biraud de la Section d'Hygiène de la Société des Nations, au cours d'une étude entreprise, à titre privé, avec notre assentiment.

Enfants vaccinés par le BCG en contact avec des tuberc.

CLASSEMENT DES CONTACTS	VACCINÉS DEPUIS		TOT. des enf. vacci en con
	Un à deux ans	Deux ans et au delà	
Mères tuberculeuses	269	34	302
Pères tuberculeux	264	24	288
Pères et mères tuberculeux	31	4	35
Collatéraux tuberculeux	82	4	86
Contact de nature non spécifiée	236	21	257
Total des observations	882	87	969
Nés de mères tuberculeuses, mais séparés dès la naissance et placés en nourrice . . .	42	1	13

Nous reproduisons d'abord le tableau et le commentaire établis par M. Moine d'après son étude de 982 de nos fiches concernant exclusivement des enfants vaccinés depuis plus d'une année, vivant ou ayant vécu au contact de bacillifères, et dont on avait pu avoir des nouvelles datant de moins de trois mois.

* * *

RAPPORT DE M. MOINE, STATISTICIEN DU COMITÉ NATIONAL
DE DÉFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE.

« A la date du 1^{er} janvier 1927, le nombre total des enfants vaccinés avec le BCG en France depuis le 1^{er} juillet 1924 était de 21.200. Mais nous n'avons tenu compte que des renseignements récents, relatifs aux enfants nés depuis plus d'un an de mères tuberculeuses, ou élevés dans un foyer familial sûrement contagieux, car ceux-là seuls permettent de comparer leur destinée avec celle d'un nombre égal, ou plus grand, d'enfants nés ou élevés dans les mêmes conditions et non vaccinés.

Le nombre de ces enfants âgés de plus d'un an, nés de mères tuberculeuses ou élevés dans un foyer familial contagieux et régulièrement suivis, a été, au cours de ces deux ans et sept

istique du 1^{er} juillet 1924 au 1^{er} janvier 1927).

n x ans	Deux ans et au delà	TOTAL des décès présumés tuberculeux	DÉCÈS par maladies non tuberculeuses survenus dans chaque période		TOTAL des décès par maladies non tuberculeuses	REVACCINATION à un an
			Un à deux ans	Deux ans et au delà		
2	0	2	15	0	15	23
3	0	3	12	0	12	32
0	0	0	4	0	4	6
1	0	1	3	0	3	3
1	0	1	38	0	38	36
7	0	7	72	0	72	100
1	0	1	0	0	0	0

mois, de 982 (non compris ceux du département de la Seine-Inférieure qui font l'objet d'une statistique particulière dressée par M. le Dr Ott, inspecteur départemental d'hygiène, et qui sera reproduite isolément).

13 de ces enfants sont comptés à part comme ayant été séparés de leur mère dès la naissance et placés en nourrice. De sorte que le nombre réel des enfants nés et ayant vécu en milieu bacillifère, dont nous avons dépouillé les observations, est de 969. Nous les classons comme suit :

1^o CONTACT AVEC MÈRE TUBERCULEUSE : 303, soit 31,4 p. 100 dont 269 vaccinés depuis un à deux ans et 34 depuis plus de deux ans.

Dans ce groupe nous relevons 17 décès, dont 2 par maladies présumées tuberculeuses (méningite à onze mois et à six mois). Le pourcentage de mortalité générale du groupe est donc de $\frac{17 \times 100}{269} = 6,3$ p. 100 et celui de mortalité tuberculeuse de

$$\frac{2 \times 100}{269} = 0,7 \text{ p. 100.}$$

2^o CONTACT AVEC PÈRE TUBERCULEUX : 288 soit 29,7 p. 100 dont

264 vaccinés depuis un à deux ans et 24 depuis plus de deux ans. Parmi eux, il s'est produit 15 décès, dont 3 par maladies présumées tuberculeuses : (*méningite*, 1 à sept mois, 1 à huit mois, 1 à un an). Le pourcentage de mortalité générale du groupe est donc de 5,69 p. 100 ; celui de mortalité tuberculeuse de 1,14 p. 100.

3^e CONTACT AVEC PÈRE ET MÈRE TUBERCULEUX : *35* dont *31* vaccinés depuis un à deux ans, *4* depuis plus de deux ans. 4 décès, dont aucun par maladie présumée tuberculeuse (3 par gastro-entérite à dix-sept jours, six semaines et sept mois ; 1 par occlusion intestinale à onze mois). La mortalité générale de ce groupe ressort à 12,9 p. 100 et la mortalité tuberculeuse à 0.

4^e CONTACT AVEC COLLATÉRAUX TUBERCULEUX : *86* dont *82* vaccinés depuis un à deux ans et *4* depuis plus de deux ans. 4 décès, dont 1 par maladie présumée tuberculeuse (*méningite* à un mois et demi). La mortalité générale de ce groupe est de 4,97 p. 100 ; la mortalité tuberculeuse de 1,92 p. 100.

5^e CONTACT DE NATURE NON SPÉCIFIÉE : *257* enfants (la plupart sont vaccinés et suivis par des dispensaires antituberculeux qui se bornent à signaler le contact sans spécifier sa nature), dont *236* vaccinés depuis un à deux ans et *21* depuis plus de deux ans. Nous relevons parmi eux 39 décès, dont un seul par maladie présumée tuberculeuse (*méningite* à deux mois et demi) ; soit, mortalité générale du groupe : 16,5 p. 100 ; mortalité tuberculeuse : 0,5 p. 100.

6^e SÉPARÉS DÈS LA NAISSANCE ET PLACÉS EN NOURRICE : *13* dont *12* vaccinés depuis un à deux ans et *1* depuis plus de deux ans. 1 décès à quatorze mois, de *méningite* très probablement tuberculeuse.

* * *

RÉSULTATS D'ENSEMBLE : Pour les 882 vaccinés depuis un à deux ans, la mortalité générale est de 8,9 p. 100 et la mortalité tuberculeuse probable de 0,8 p. 100.

Les vaccinés depuis plus de deux ans n'ont donné lieu à aucun décès.

Les causes de décès par maladies non tuberculeuses, pour les enfants vaccinés depuis un à deux ans, ont été :

Athrepsie	41
Broncho-pneumonie	7
Gastro-entérite	11
Malformation congénitale	2
Pharyngite ulcéreuse	1
Occlusion intestinale	1
Choléra infantile	1
Coqueluche	2
Rougeole	1
Congestion pulmonaire	1
Epilepsie	1
Bronchite	1
Asphyxie	1
Causes non spécifiées	31
Total	72

Si l'on veut supposer — ce qui n'est certainement pas conforme à la vérité — que tous les décès par causes non spécifiées sont attribuables à la tuberculose, la mortalité tuberculeuse pour l'ensemble des 969 enfants en contact atteindrait au maximum 3,9 p. 100, chiffre encore considérablement inférieur à la mortalité moyenne des enfants de même catégorie non vaccinés, qui est de 24 p. 100 pour l'ensemble des œuvres antituberculeuses françaises, et de 32,6 p. 100 à Paris.

Nous croyons plus exact de dire que la mortalité par tuberculose est, pour les enfants vaccinés depuis un à deux ans, voisine de 1 p. 100, alors que, pour les non-vaccinés, elle est d'environ 26 p. 100, et que, pour les enfants vaccinés depuis plus de deux ans, la mortalité par tuberculose est nulle.

* * *

De son côté, le Dr Y. Biraud, chef du Service statistique de l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris, a procédé, indépendamment de M. Moine, à l'étude de 1.877 fiches d'enfants prémunis au BCG, de 1924 à 1926, dont 1.050 étaient en contact avec des tuberculeux et 487 en contact avec leur mère tuberculeuse.

« Dans ces deux derniers groupes *la mortalité générale* par toutes causes s'est élevée respectivement à 7,6 p. 100 et 6,6 p. 100 au cours de la première année et à 1,88 p. 100 et 1,04 p. 100 au cours de la seconde année. Ces taux ont été calculés au moyen d'une méthode particulièrement précise, celle dite des « Tables de vie ». La mortalité tuberculeuse au cours de la première année et dans les deux groupes, calculée suivant cette même méthode, s'est élevée seulement à 1,55 p. 100 et 2,46 p. 100. Elle a été pratiquement nulle au cours de la deuxième année.

Si l'on compare *les chiffres de mortalité générale* indiqués ci-dessus, relatifs aux enfants en contact, mais *vaccinés*, avec ceux de la population générale, *non vaccinés*, on s'aperçoit que la mortalité des vaccinés a été sensiblement inférieure à celle des autres. En effet, la mortalité infantile moyenne (de 0 à 1 an) au cours des deux années pendant lesquelles les vaccinations en question ont été faites, a été, en France, de 8,7 p. 100. Il eût été naturel de s'attendre, au contraire, à une mortalité plus élevée chez les vaccinés qui appartiennent en grand nombre à une catégorie de la population où la mortalité infantile est normalement plus élevée que la moyenne générale.

Plus frappante encore est la comparaison de la mortalité des enfants *en contact avec leur mère tuberculeuse*, *vaccinés* (6,6 p. 100) et *non vaccinés* (24 p. 100), ces derniers chiffres ayant été obtenus à la suite d'une enquête effectuée dans les dispensaires français. Le gain, au point de vue mortalité chez les vaccinés, semble dû à l'élimination, chez eux, de la plus grande partie des décès par tuberculose. »

* * *

Il apparaît donc évident que les statistiques que l'on a pu établir — aussi bien celles relatives à la mortalité générale que celles qui se rapportent à la mortalité tuberculeuse, — parmi les enfants prémunis depuis plus d'une année, démontrent l'efficacité protectrice du BCG contre les effets de la contagion familiale.

* * *

**EXEMPLE D'ORGANISATION PRATIQUE
DE VACCINATION PRÉVENTIVE DES NOUVEAU-NÈS
DANS LE DÉPARTEMENT DE LA SEINE-INFÉRIEURE.**

Nous ne croyons pas sans intérêt de relater ici, séparément, à titre d'exemple, l'organisation pratique de vaccination préventive des nouveau-nés qui fut instituée, dès juillet 1924, par le Dr Ott, à l'Office public d'Hygiène sociale de la Seine-Inférieure, et par le Dr Morlot au Dispensaire Brouardel de la ville du Havre.

Dès qu'une naissance est survenue dans une famille surveillée par l'un des centres d'examen médical de l'Office, la jeune mère est informée que, si elle le désire, son enfant peut être vacciné contre la tuberculose. Elle y consent presque toujours. Une infirmière déléguée par l'Office ou par le Dispensaire procède alors à la vaccination et établit la fiche sur laquelle sont inscrits tous les renseignements utiles à connaître : adresse des parents, nom, prénoms et date de naissance de l'enfant, dates de vaccination, contacts tuberculeux s'il en existe, poids et courbe de croissance, état de santé constaté à chaque examen semestriel, etc... Ces fiches sont conservées au dispensaire dont le médecin et l'infirmière-visiteuse peuvent ainsi suivre les destinées de chaque enfant prévenu.

La statistique particulière de la Seine-Inférieure n'étant pas comprise dans les chiffres précédemment cités, nous la reproduisons ci-après, telle que nous l'ont transmise le Dr Ott, pour l'Office dont il dirige les services d'hygiène et le Dr Morlot pour le dispensaire Brouardel, du Havre.

**Office d'Hygiène sociale de la Seine-Inférieure.
(non compris le Havre).**

SITUATION AU 1^{er} JANVIER 1927 RELATIVE AUX ENFANTS VACCINÉS DEPUIS PLUS D'UN AN.

<i>Nombre total des enfants vaccinés depuis le 1^{er} juillet 1924</i>	<i>228</i>
Retrouvés au 1 ^{er} janvier 1927	224
Vivants en contact tuberculeux	157
Vivants sans contact connu	35 { 192

Décédés pour toutes causes :

En contact	24	32
Sans contact	8	

Cause de décès où la mention « tuberculose » a été indiquée par le médecin traitant :

Entérite tuberculeuse? (contact)	1 enfant de 1 mois.
Bacillese pulmonaire? (sans contact)	1 enfant de 2 mois.
Tuberculose héréditaire? (sans contact)	1 enfant de 6 mois.
Bacillese pulmonaire (contact)	1 enfant de 8 mois.
Péritonite tuberculeuse (contact)	1 enfant de 9 mois.
Bacillese pulmonaire (contact)	1 enfant de 10 mois.

Si l'on admet que les trois derniers décès sont dus à une affection présumée tuberculeuse, les trois premiers devant évidemment être mis hors de cause, le pourcentage des morts par tuberculose est, *pour les seuls enfants en contact*, de 1,9 p. 100.

Au *Dispensaire du Havre*, cinquante enfants ont été prémunis depuis plus d'un an dont :

En contact bacillifère	Mère	11	44
	Père	7	
	Collatéraux	26	

sont décédés :

Athrepsie	1 à 18 jours.
Hérédo-syphilis	1 à 5 mois.
Hémophilie	1 à 4 mois.
Gastro-entérite	1 à 10 mois.

Ont été revaccinés à l'expiration de la première année : 21. Aucun décès par maladie présumée tuberculeuse.

Les résultats de cette expérience particulière dans l'un de nos départements les plus frappés par l'infection tuberculeuse sont donc sensiblement équivalents à ceux qui ont été relevés pour l'ensemble de la France.

* * *

RENSEIGNEMENTS FOURNIS SUR LES DÉCÈS PAR TUBERCULOSE.

a) *Contact avec mère tuberculeuse : Deux décès.*

1^o *Enfant A. G.*, né le 3 mars 1925, Avignon (Vaucluse), de mère bacillifère, signalé comme mort de méningite le 18 février 1926 à onze mois (Dr Brunschwig).

2^o Enfant C. L., née le 15 janvier 1925, Tourcoing, de mère phthisique. Père disparu. Tante vivant dans la même maison, elle-même phthisique, décédée peu après la naissance. L'enfant, née avant terme, présente dès après naissance un écoulement d'oreille. Opérée à quatre mois, puis à cinq mois de mastoïdite, morte à six mois de méningite (*Bureau d'Hygiène*).

b) *Contact avec père tuberculeux : Trois décès.*

1^o Enfant D., né le 11 octobre 1925, Sauvic, Le Havre (Seine-Inférieure). Contact constant avec père phthisique décédé le 22 juin 1926. Couchant dans la même chambre, souvent dans le même lit. Croissance normale jusqu'en septembre 1926. A partir de cette époque, amaigrissement brusque, puis signes de méningite basilaire. Morte le 10 octobre 1926 (D^r Porcheron).

2^o Enfant X., Rethel (Ardennes), née en octobre 1925. Père bacillaire, mère suspecte. Aucune précaution d'hygiène malgré les conseils. Méningite à sept mois. Ponction lombaire, mais le liquide céphalo-rachidien n'a pas pu être examiné, le tube ayant été brisé. L'enfant est mort quinze heures après le début de la méningite (D^r Péchenart).

3^o Enfant D. L., Neufchâteau (Vosges); né le 18 février 1925, a vécu en contact permanent avec un père tuberculeux bacillaire, qui est décédé au début d'octobre 1926. Cet enfant a succombé à une méningite bacillaire le 27 octobre 1926, à l'âge de huit mois (*Dispensaire d'Hygiène sociale*).

c) *Contact avec collatéraux tuberculeux : Un décès.*

Enfant W. Z., Roubaix (Nord), née le 16 novembre 1925. Croissance normale pendant quinze jours. Vit dans un taudis où le frère et la sœur du père sont morts tuberculeux. Le père fait des hémoptysies. Morte, à un mois et demi, d'entérite avec convulsions et signes de méningite (*Bureau d'Hygiène*).

d) *Contact de nature non spécifiée : Un décès.*

Enfant R. C., Neuilly-sur-Seine, né le 27 mars 1926, aurait succombé le 12 juin 1926 à une méningite. On n'a pas pu avoir

de renseignements plus précis (*Infirmière-visiteuse M^{me} P. Marchand*).

e) *Séparé dès la naissance et placés en nourrice : Un décès.*

Enfant L., Cunfin (Aube), né en mai 1925 de mère atteinte de tuberculose généralisée, morte quelques semaines après l'accouchement. L'enfant, vacciné, a été mis en nourrice dans l'Aube. Après avoir végété environ treize mois, il serait mort de méningite (D^r E. Baudoin, Paris).

* * *

Nous devons ajouter à cette liste le décès d'un enfant que nous n'avons pas compté parmi ceux en contact avec des tuberculeux contagieux et dont la mort a donné lieu, dans les cercles médicaux, à de nombreuses controverses sur le BCG, parce qu'il avait été vacciné par sa tante, interne des Hôpitaux et que le milieu dans lequel il a vécu était apparemment indemne de tuberculose.

Il s'agit de la fillette *B. Martine*, née le 22 novembre 1925, de mère en bonne santé. Famille saine, sauf un oncle du père, âgé de soixante ans, qui est porteur d'un abcès froid chronique et qui tousse, mais dont les crachats n'ont pas été examinés. Cet oncle n'aurait vu l'enfant que quatre fois, la première un mois après sa naissance. Croissance normale jusqu'à quatre mois, puis méningite tuberculeuse. L'examen du liquide céphalorachidien montra une lymphocytose avec présence de bacilles acido-résistants. L'inoculation au cobaye n'a pas été faite, de sorte qu'on ne peut savoir si ces bacilles acido-résistants étaient du BCG ou des bacilles virulents. Pas d'autopsie (D^r B. Weill-Hallé).

On peut se demander si l'infection de cet enfant ne serait pas due à quelque absorption accidentelle et massive de bacilles virulents, d'origine bovine ou humaine, provenant d'une source insoupçonnée.

L'évolution des accidents méningés a coïncidé avec la vaccination jennérienne subie par l'enfant trois semaines avant le décès.

IV. — Durée probable de l'immunité conférée par le BCG. Revaccinations.

L'expérimentation sur les animaux de l'espèce bovine nous a permis de constater qu'au regard de l'infection virulente d'épreuve, l'état de prémunition produit par le BCG dure de quinze à dix-huit mois. Il est possible que, vis-à-vis de la contamination naturelle, ce délai soit beaucoup plus long. Nous n'en savons rien. Mais nous savons, par contre, que les revaccinations peuvent être répétées au besoin chaque année sans le moindre incident, et qu'elles renforcent l'état d'immunité, non seulement chez les bovidés, mais aussi chez les singes anthropoïdes.

En nous basant sur nos observations sur les singes, nous nous sommes donc demandé s'il n'y aurait pas de grands avantages à renouveler, chez l'enfant, à la fin de la première et de la troisième années, l'ingestion d'une quantité suffisante de BCG pour qu'alors même que la capacité d'absorption de l'intestin pour les corps microbiens est, ainsi que nous l'avons dit précédemment, très réduite, on puisse espérer qu'un certain nombre de ceux-ci pénètrent avec le chyle dans la circulation lymphatique et se dispersent dans le système ganglionnaire.

Peut-être suffit-il que quelques bacilles réussissent à franchir la muqueuse intestinale pour que la durée de l'état de prémunition soit notablement prolongée (1).

La réponse à cette question ne pourra être fournie que dans un avenir lointain. Mais, dès maintenant, on est en droit de penser que, chez l'enfant prémuni dès sa naissance, l'immu-

1. *Nous conseillons de revacciner, seulement à la fin de leur première et de leur troisième années, les enfants nés de mères tuberculeuses ou élevés dans une famille où se trouve un tuberculeux.* Pour les enfants nés et élevés dans une famille saine, nous croyons cette revaccination superflue.

Celle-ci se pratique en faisant absorber à l'enfant, par voie buccale, exactement comme pour les nouveau-nés, trois doses de 1 centigramme de BCG chacune, à quarante-huit heures d'intervalle, dans un peu de lait tiède, le matin à jeun, une demi-heure environ avant le premier repas.

Nous possédons actuellement une centaine d'observations bien suivies d'enfants ainsi revaccinés après un an. Il n'en est résulté, chez aucun d'entre eux, le moindre incident.

nité, traduite par la résistance aux réinfections, dure plus de quatre années, ainsi que le démontrent les essais de vaccination faits avec la collaboration de B. Weill-Hallé et Turpin en 1922. Aucun des enfants vaccinés à cette époque, parmi ceux qui vivaient en milieu contaminé, n'a contracté la tuberculose.

On peut donc considérer comme établi que *la vaccination par le BCG suffit à conférer à l'enfant, pendant toute la période du jeune âge au cours de laquelle il est le plus exposé aux contagions fréquentes ou massives* (contagion maternelle ou familiale, infection tuberculeuse du « touche à tout »), *c'est-à-dire environ jusqu'à l'âge de cinq ans, une protection suffisante contre les contaminations virulentes.*

Ce seul résultat justifie l'emploi de la méthode, puisque l'infection tuberculeuse est, ainsi que nous l'avons montré, surtout redoutable au cours des deux premières années de la vie, et que ceux qui y ont échappé pendant cette période se trouvent bien plus rarement exposés, dans la suite, aux infections massives. Ils ont ainsi beaucoup de chances pour rester définitivement indemnes.

V. — Objections et critiques formulées contre la méthode de prémunition par le BCG.

La méthode de prémunition contre la tuberculose par le BCG a été, en général, très favorablement accueillie par les médecins, non seulement en France, mais dans beaucoup d'autres pays. Un grand nombre d'accoucheurs et de pédiatres en ont préconisé l'emploi après s'être rendu compte de sa parfaite innocuité. Cependant, comme il fallait s'y attendre, elle a rencontré quelques adversaires de très bonne foi, qui, se basant sur leurs conceptions, différentes des nôtres, relativement à la nature de l'immunité antituberculeuse, ou sur quelques expériences faites par eux sur des animaux, ont cru pouvoir douter que le BCG fût réellement dépourvu de virulence et, par conséquent, inoffensif.

Il est arrivé aussi que quelques enfants nés débiles prématurés, hérédo-syphilitiques, ictériques ou présentant quelque malformation congénitale, ayant ingéré une ou plusieurs doses

de BCG après leur naissance, soient morts quelques jours plus tard, et que leur décès ait été, sans la moindre raison plausible, attribué à la vaccination antituberculeuse. Cette imputation est certainement injustifiée, puisqu'aussi bien les 21.200 *nouveau-nés* — dont plusieurs dizaines de prématurés — qui avaient déjà été vaccinés à la date du 1^{er} janvier 1927, sont là pour attester l'innocuité parfaite de la méthode et que, d'autre part, l'expérimentation montre que les très jeunes cobayes ou lapins à la mamelle ingèrent, sans qu'il en résulte aucun trouble de leur état de santé, des doses de BCG dix et cent fois supérieures à celles qui sont utilisées pour la prémunition des enfants (Remlinger et Bailly).

1^o OBJECTION DU RETOUR POSSIBLE À LA VIRULENCE.

Chacun sait qu'il existe des virus, spontanément ou artificiellement atténus, qui peuvent reprendre une haute virulence en se cultivant dans l'organisme d'animaux, d'abord très sensibles ou affaiblis, puis de plus en plus résistants ou vigoureux. C'est le cas d'un vaccin charbonneux très atténué de Pasteur, par exemple, auquel, par des passages par de très jeunes souris, puis par des souris plus âgées, puis par de très jeunes cobayes adultes, et successivement par des lapins, des moutons, des veaux et enfin des bœufs, on a pu restituer l'aptitude à tuer le bœuf.

N'en serait-il pas de même pour le BCG, et n'y a-t-il point à redouter que ce bacille, actuellement privé de sa virulence originelle, récupère celle-ci après un séjour plus ou moins prolongé dans un organisme aussi sensible que celui du jeune enfant?

Ce n'est qu'une hypothèse. Est-elle plausible?

Il est assurément impossible d'affirmer qu'aucun artifice de laboratoire ne réussira à rendre au BCG tout ou partie de la virulence qu'il a lentement perdue au cours de ses 230 cultures successives sur bile. Mais on peut croire qu'il serait fort difficile et long d'obtenir un tel résultat, si l'on veut bien réfléchir au nombre d'années qu'il a fallu pour créer une race avirulente dont les caractères soient héréditairement fixés.

Jusqu'à présent, aucun expérimentateur n'a pu, par des

passages successifs d'animal sensible à animal sensible, restituer au BCG l'aptitude à créer des lésions tuberculeuses réinoculables. Nous-mêmes avons démontré qu'après un an de séjour sous la peau du bœuf, le BCG, *bien que d'origine bovine*, a été retrouvé intact, vivant, et qu'il s'est montré parfaitement inoffensif pour le cobaye.

Il n'y a aucune raison de penser qu'il en puisse être autrement chez l'enfant, déjà naturellement peu sensible au type bovin virulent, et l'excellent état de santé de nos premiers pré-munis, actuellement âgés de quatre à cinq ans, est de nature à écarter de notre esprit toute crainte d'un retour aussi improbable à la virulence.

Nous n'avons eu qu'une seule fois l'occasion de faire l'autopsie d'un enfant né de mère tuberculeuse et qui, séparé de celle-ci dès la naissance, et vacciné régulièrement avec le BCG, a vécu isolé dans un box de l'hôpital Pasteur et y a succombé à l'âge de six mois. C'était un héréro-syphilitique. Les différents groupes ganglionnaires de cet enfant, qui ne présentaient d'ailleurs aucune lésion macroscopique, ainsi que des fragments de rate, ont été prélevés, soigneusement examinés et inoculés, après trituration, à des cobayes.

Dans la pulpe des ganglions médiastinaux et mésentériques, on a pu retrouver quelques rares bacilles acido-résistants, mais les cobayes inoculés n'ont pas présenté d'adénite et sont restés indemnes. Les bacilles rencontrés étaient donc du BCG dont les éléments demeuraient avirulents.

**2^e OBJECTION RELATIVE AUX CONSTATATIONS NÉCROPSIQUES
FAITES SUR LES ANIMAUX DE LABORATOIRE
INOCULÉS PAR VOIE INTRAVEINEUSE
AVEC DE FORTES DOSES DE BCG.**

Nous avons vu que, lorsqu'on inocule dans la veine marginale de l'oreille du lapin, ou par voie intracardiaque au cobaye, de fortes doses de BCG, 5 à 30 milligrammes par exemple, ou des doses moindres grossièrement émulsionnées, contenant des grumeaux, et qu'on sacrifie ces animaux après trois à cinq semaines, on trouve les poumons, quelquefois aussi la rate et le foie, criblés de lésions folliculaires ressemblant à de petits

tubercules. Il semble, au premier abord, qu'on soit en présence de lésions de tuberculose généralisée en train de se constituer.

Quelques expérimentateurs, devant ces lésions, ont tout de suite conclu que le BCG était virulent et donnait la tuberculose aux rongeurs de laboratoire.

Or, il n'en est rien. Les lésions dont il s'agit n'évoluent jamais vers la caséification. Elles guérissent spontanément et disparaissent au bout de quelques semaines (environ cent jours chez le lapin) et ne laissent aucune trace, — pas même de sclérose — dans les organes qui les présentaient (1).

D'autre part, si l'on sacrifie un lapin ou un cobaye en pleine période d'éruption folliculaire succédant à une injection intraveineuse, qu'on prélève des fragments de ses viscères, qu'on les broie et qu'on les inocule sous la peau d'animaux sains, on constate que ceux-ci restent en parfaite santé, ne deviennent jamais tuberculeux et qu'ils n'ont même pas d'engorgement des groupes de ganglions voisins du point inoculé.

C'est la preuve évidente que le BCG est privé de virulence, qu'il a perdu définitivement toute aptitude à donner naissance à des tubercules vrais, caséifiables, et que les lésions qu'il détermine sont dues, pour une part, à des embolies capillaires, pour une autre part à la formation toute provisoire de cellules géantes autour d'éléments microbiens toxiques.

3^e OBJECTION RELATIVE À L'ABSENCE DE SENSIBILITÉ A LA TUBERCULINE CHEZ LES SUJETS PRÉMUNIS.

Quelques bactériologistes, en Allemagne principalement, admettent que la réaction tuberculinaire positive est indispensable pour qu'il y ait résistance aux réinfections. Or, comme beaucoup d'enfants prémunis au BCG ne réagissent que très tardivement (vers la fin de leur deuxième année), ou même

(1) Quelques auteurs ont émis l'hypothèse, basée sur l'aspect des cultures, que le BCG est d'origine aviaire. Or il est *certain*, et nous l'affirmons, que son origine est purement *bovine*. D'ailleurs, tout récemment, dans un mémoire sur la différenciation des bacilles des mammifères et des bacilles aviaires par les réactions tuberculaires, A. B. Crawford a montré que le BCG se comporte exactement comme un bacille des mammifères (*American Review of Tuberculosis*, 15, n° 1, janvier, p. 111).

pas du tout, à la tuberculine, ils en concluent que ces enfants n'ont aucune immunité.

Cette manière d'interpréter la signification des réactions tuberculiniques est absolument contraire à ce que l'expérimentation nous enseigne. Nous constatons que les animaux, les jeunes bovins, par exemple, dans l'organisme desquels on n'introduit, par voie sous-cutanée ou intraveineuse, que quelques bacilles, ne réagissent jamais, ou ne réagissent qu'après plusieurs mois, et que, d'autre part, des animaux très légèrement infectés cessent souvent de réagir, après être restés allergiques pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, bien que leur résistance aux réinfections persiste après la disparition de leur sensibilité.

Il est donc inexact de considérer la *lésion tuberculeuse* ou la *sensibilité à la tuberculine* comme nécessaire à la manifestation de l'état d'immunité. Celui-ci apparaît lorsque les organes lymphatiques sont parasités par quelques bacilles, *virulents* ou *non*, et seulement lorsque l'organisme a pu être suffisamment imprégné, d'abord par les produits de sécrétion de ces bacilles, puis par les substances défensives (anticorps, etc.) auxquels ils donnent naissance.

4^e OBJECTION TIRÉE DES ÉCHECS DE LA PRÉMUNITION.

Il faut bien s'attendre à ce que la prémunition ne se montre pas constamment efficace.

Contre les infections intra-utérines, dont la fréquence relative nous est maintenant connue, il est possible qu'elle soit inopérante. Et ce sont presque sûrement ces sortes d'infections qui sont responsables de la plupart des décès qui surviennent dans les trois ou quatre premiers mois après la naissance, parmi les enfants vaccinés, nés de mères tuberculeuses, à l'autopsie desquels on ne trouve aucune lésion apparente.

La prémunition peut aussi n'exercer qu'une protection insuffisante contre les *contaminations massives* qui se produisent parfois dès les premiers jours de la vie chez les enfants allaités par une mère phthisique non avertie, ou élevés, dans un foyer familial très infecté, par des personnes ignorantes des précautions élémentaires de propreté et d'hygiène.

Il est possible que ces contaminations massives, précoces, interviennent pour réaliser l'infection virulente avant que l'état de résistance créé par la prémunition soit établi. Or, le délai nécessaire à cet effet est d'environ trois semaines, ainsi qu'on a pu s'en rendre compte par l'expérimentation sur les jeunes bovins et sur les singes. Il est donc indiqué d'éviter ou de raréfier, autant qu'on le peut, pendant cette période critique, les occasions de contagion.

Malheureusement les précautions appropriées ne peuvent pas toujours être prises, de sorte qu'il faut se résigner à quelques échecs inévitables et l'on doit s'attacher, par une meilleure éducation des mères, à rendre ceux-ci de plus en plus rares.

Ne convient-il pas aussi de tenir compte de ce que, parfois, le vaccin est incorrectement administré, lorsque l'accoucheur ou la sage-femme, ou une infirmière-visiteuse dûment qualifiée ne s'est pas donné la peine de contrôler l'ingestion de chacune des trois doses?

Enfin, on ne doit pas méconnaître que, si efficaces soient-elles, toutes les méthodes de vaccination préventive contre les maladies virulentes comportent un certain pourcentage d'insuccès. On ne peut espérer que la vaccination préventive contre la tuberculose échappe à cette loi.

Vl. — Quelques observations d'enfants vaccinés depuis plus d'un an en milieu particulièrement contagieux.

FICHE n° 2959, Dr Breyneert, Dunkerque (Nord).

Enfant X..., né le 19 novembre 1925. Vacciné les troisième, cinquième et septième jours. Elevé en contact journalier avec une aïeule phthisique, dans un logement exigu. A l'âge d'un an, bébé superbe. Vient de supporter vailleusement une forte rougeole.

FICHE n° 1092, Dr Delbecq, Linselles (Nord).

Enfant J.-M.-H. Gor..., née le 3 avril 1925. Père bacillifère. A été atteinte, en août 1926, d'une grippe grave avec broncho-pneumonie à gros foyers soufflants et forte réaction méningée. Elle a très bien surmonté sa maladie et n'en garde plus trace. Croissance normale.

FICHE n° 2359, Dr Paul Pruvot, Viesly (Nord).

Enfant Mach... (Casimir), de Quévy, né le 19 septembre 1925, mère bacilli-

frère. Une sœur de la mère morte récemment de tuberculose. Vient d'avoir à quinze mois la rougeole, sans incident. Bonne santé. Croissance normale.

FICHE n° 3224, Dr Barneveld, Bois-Colombes (Seine).

Enfant Th ..., né le 8 décembre 1925. Resté étroitement en contact avec sa mère cavitaire, dans une loge de concierge. Elevé au lait condensé. Enfant vraiment magnifique à un an.

FICHE n° 1779, Dispensaire Brouardel, Le Havre (Seine-Inférieure).

Enfant Dup... (Claudine), née le 16 juillet 1925. Contact permanent avec sa mère phthisique qui est morte en mars 1926 : couchant dans le même lit. Très bonne santé à dix-huit mois.

FICHE n° 2844, Dr Nast, Chelles (Seine-et-Marne).

Enfant Z ..., né le 6 novembre 1925. Vivant dans un milieu familial très contaminé. Trois enfants sont déjà morts de méningite tuberculeuse ou de tuberculose pulmonaire. N'a eu, en fait de maladie, que de la gourme. Etat magnifique à quatorze mois.

FICHE n° 1786, Dr Pujebit, Soual (Tarn).

Enfant André Fab..., né le 8 juillet 1925. Père tuberculeux pulmonaire avancé. Un frère du père mort de tuberculose dans la même maison l'an dernier. Logement et hygiène défavorables. Très bon état à dix-huit mois. Revacciné à un an.

FICHE n° 3132, Dr P. Maisonneuve, Les Moutiers-les-Mauxfaits (Vendée).

Enfant B..., né le 2 décembre 1925. Contact avec mère atteinte de tuberculose avancée, pulmonaire et laryngée, à expectoration très abondante, décédée un mois après la naissance de l'enfant. Celui-ci est resté avec le père, alcoolique, dans un taudis. Croissance normale, bien portant à un an.

FICHE n° 19253, Dispensaire d'Hygiène sociale, Neufchâteau (Vosges).

Enfant Gail. Hun..., né le 29 juillet 1925. Mère bacillifère, morte le 24 février 1926. Resté en contact avec une autre femme également bacillifère. Enfant chétif jusqu'à six mois, puis bien développé. Revacciné à un an. Bonne santé à dix-huit mois.

FICHE n° 2417, Dr Bonnenfant, Soissons (Aisne).

Enfant Rich... (André), né le 24 septembre 1925. Elevé par sa mère tuberculeuse à cavernes. A eu, en octobre 1926, une pneumonie dont il a bien guéri. Se développe normalement. Bon état à quinze mois.

FICHE n° 146, Dispensaire d'Hygiène sociale, Cognac (Charente).

Enfant Bernard D..., née le 10 septembre 1924. Contact avec père cavitaire et mère également tuberculeuse. Le père est mort tuberculeux en 1925. Bien portante à deux ans et deux mois.

FICHE n° 969, Dr F. Renan, Callac (Côtes-du-Nord).

Enfant Anne T..., née le 14 mars 1925. Vit dans un milieu familial particulièrement infecté, avec mère, une tante et deux oncles tuberculeux crachant des bacilles. Croissance normale. En excellente santé à vingt-deux mois.

FICHE n° 1925, *Dispensaire de Morlaix* (Finistère).

Enfant Jean K..., née le 31 juillet 1925, prématurée à sept mois. Contact avec père tuberculeux pulmonaire et un autre membre de la famille bacillifère. Très bonne santé à dix-huit mois. Revaccinée à un an.

FICHE n° 247, Dr Cruchet, *Dispensaire Pasteur*, Libourne (Gironde).

Enfant Dr. Gand, née le 10 octobre 1924. Contact avec sa mère bacillifère qui est rebelle à l'observation des conseils; n'a jamais été malade jusqu'à deux ans et trois mois. Développement normal.

FICHE n° 1340, Dr Bousquet, Bordeaux (Gironde).

Enfant Marcel D..., né le 19 mai 1925. Allaité au sein par sa mère bacillifère dont les quatre premiers enfants sont tous morts en bas âge de méningite tuberculeuse. Enfant en bonne santé à vingt mois. Croissance normale.

FICHE n° 2744, *Dispensaire d'Hygiène sociale*, Béziers (Hérault).

Enfant Chab... (Maurice), né le 23 octobre 1925. En contact avec père bacillifère et fréquemment avec un malade, ami de la famille, tuberculeux pulmonaire contagieux. A eu une coqueluche en avril 1926, compliquée de bronchite. Croissance normale. Bonne santé à quinze mois.

FICHE n° 2922, Dr Marissal, *Office d'Hygiène sociale*, Lunel (Hérault).

Enfant Tey... (André), né le 17 novembre 1925. Contact permanent avec sa mère bacillifère, rebelle à toute prophylaxie. A présenté des troubles gastro-intestinaux pendant l'été. Croissance très normale. Va très bien à quatorze mois.

FICHE n° 758, Dr Doisy, *Dispensaire d'Hygiène sociale*, Redon (Ille-et-Vilaine).

Enfant Guit... (Antoine), né le 13 mars 1925. Resté en contact avec mère phthisique morte en avril 1926. D'abord très chétif, s'est développé dans la suite. En bonne santé à vingt et un mois. Revacciné à dix-sept mois.

FICHE n° 2133, Dr Le Brancher, Rennes (Ille-et-Vilaine).

Enfant Mal..., né le 24 août 1925. Contact avec mère tuberculeuse dont les deux précédents enfants sont morts de méningite aux environs de quinze mois. Croissance normale. Bonne santé.

FICHE n° 2330, Dr F. Bertrand, Les Avenières (Isère).

Enfant X..., né le 15 septembre 1925. Contact avec grand-père phthisique, dont la femme est morte tuberculeuse deux ans auparavant et avec un oncle porteur d'un pneumothorax. Père mort de tuberculose le jour de la naissance de l'enfant. Croissance normale. Présente l'aspect d'une admirable santé à quinze mois.

FICHE n° 489, Dr Marc Lamy, Grenoble (Isère).

Enfant Sim... (Mad.), née le 12 décembre 1924. Contact avec mère et père tuberculeux. La mère a un pneumothorax. Coqueluche grave, puis rougeole dans la première année. Enfant en bonne santé à vingt-quatre mois. Croissance normale. Revaccinée à vingt mois.

FICHE n° 1240, Dr Fournier, Saint-Sever-sur-Adour (Landes).

Enfant Lap... (André), né le 28 avril 1925. Contact avec mère tuberculeuse

cavitaire et grand-père cavitaire. Deux enfants précédents morts de méningite tuberculeuse. Croissance normale. En excellente santé à vingt mois.

FICHE n° 2948, Dr Boulet, Plessé (Loire-Inférieure).

Enfant Sigo (Fr.), né le 17 novembre 1925. Contact avec mère bacillifère. Oncle et deux tantes morts tuberculeux; une tante vivante bacillifère. N'a jamais été malade. Croissance normale. Beau bébé à treize mois.

Même numéro, Dr Boulet, Plessé (Loire-Inférieure).

Enfant Roy (J.-M.), né le 14 novembre 1925. Contact permanent avec mère bacillifère. Grand-père et deux tantes morts tuberculeux. Une sœur de l'enfant morte à cinq ans en 1924 de méningite tuberculeuse. N'a jamais été malade. Bébé en excellente santé à treize mois.

FICHE n° 327, Dr P. Collet, Coullons (Loiret).

Enfant Bed... (Sol.), née le 5 novembre 1924. Elevée au sein par sa mère bacillifère. A présenté en novembre 1925, alors qu'elle commençait à marcher, une attaque de paralysie spinale infantile qui n'a laissé que peu de séquelles. Enfant superbe à deux ans et un mois.

FICHE n° 1737, Dr E. Lautier, Castelmoron-sur-Lot (Lot-et-Garonne).

Enfant Deg... (Luc.), née le 11 juillet 1925, vivant en contact avec père bacillifère. A fait, à l'âge de six mois, une pneumonie lobaire franche qui a évolué normalement et a duré sept jours. Convalescence rapide. Etat général excellent un mois après. Depuis, très bonne santé. Développement normal.

FICHE n° 2956, Dr Jules Legros, Saint-James (Manche).

Enfant X..., né le 19 novembre 1925. En contact permanent avec des bacillifères. Père mort deux mois après la naissance. Mère morte tuberculeuse en juin 1926. Croissance normale. Bon état à treize mois.

FICHE n° 1762, Dr Jean Grimbert, Rilly-la-Montagne (Marne).

Enfant Coup..., née le 14 juillet 1925. Contact permanent avec sa mère bacillifère qui est morte tuberculeuse en avril 1926. Développement d'abord lent, puis normal. Bonne santé à dix-huit mois. Revaccinée à un an.

FICHE n° 1830, Dr Clément Marot, Châtillon-sur-Marne (Marne).

Enfant R. L.... né le 15 juillet 1925. Père tuberculeux très avancé. Contact de tous les instants. Aucune précaution. Excellent état à dix-huit mois, n'a jamais été malade.

FICHE n° 508, Dr L. Ragonneau, Decize (Nièvre).

Enfant Bl... (Guy), né le 17 décembre 1924. Contact avec mère tuberculeuse. Frère ainé mort à quatre ans et demi de méningite tuberculeuse. L'enfant vit constamment en milieu bacillifère. Reste en excellente santé à deux ans. A été revacciné à un an.

FICHE n° 4217, Dr Arondel, Derval (Loire-Inférieure).

Enfant Pail..., né le 25 août 1925. Contact avec père atteint de laryngite tuberculeuse. Enfant superbe à dix-sept mois. N'a jamais été malade.

**ESSAI DE PROPHYLAXIE DE LA TUBERCULOSE BOVINE
PAR LE BCG
DANS UNE EXPLOITATION RURALE INFECTÉE
(1921-1927)**

par C. GUÉRIN, A. RICHART et M. BOISSIÈRE.

Le domaine de Gruville, appartenant à M. Eugène Le Grand, conseiller général du canton de Valmont, occupe, à 8 kilomètres de Fécamp (Seine-Inférieure), une surface de 80 hectares dont 40 en herbages et 40 en cultures. On y pratique l'élevage du bétail bovin pour la production beurrière et l'engraissement.

En général, sauf les cas de malformations, tous les veaux y sont élevés. Mâles et femelles sont nourris au seau pendant leur premier mois, avec le lait de la mère, non bouilli, distribué en trois repas. Pendant le deuxième mois ils reçoivent, en deux repas, un mélange en parties égales de lait pur et de lait écrémé de la beurrerie. Du troisième au quatrième mois on remplace progressivement, dans ce mélange, le lait par une « buvée » de tourteau de lin. Ce mélange de lait écrémé et de tourteau est donné jusqu'à l'âge de sept à huit mois en supplément de la ration d'herbe qui intervient dès le deuxième mois, les veaux étant mis alors en liberté à l'herbage, et pouvant s'abriter jour et nuit dans une étable ouverte.

Les mâles et femelles de plus d'un an sont constamment au régime de plein air, à l'herbage, recevant en hiver une ration de pulpe de sucrerie. Ils peuvent rentrer la nuit dans des étables ouvertes servant d'abri. Les bœufs engrangés sont dirigés vers l'abattoir à l'âge de trente à quarante mois. Les vaches laitières sont nourries de betteraves fourragères hachées, tourteaux de lin, foin et paille. De novembre à avril, le bétail est réparti en cinq étables de construction moderne, bien aérées et tenues en parfait état de propreté.

L'infection tuberculeuse dans le domaine.

Le premier document administratif établissant officiellement l'existence de la tuberculose à Gruville remonte au 28 juin 1915 : un bœuf de vingt-sept mois, né à la ferme, envoyé aux abattoirs publics de Fécamp, y fut trouvé porteur de nombreux tubercules sur les poumons, le cœur, le péricarde, la plèvre costale et dans quelques ganglions mésentériques. La tuberculisation intradermique sous-caudale, pratiquée le 31 juillet 1915 comme conséquence de la déclaration transmise par les abattoirs de Fécamp, donna, sur les 67 bovins composant alors le cheptel de Gruville, 32 réactions (26 très nettes et 6 suspectes) soit 47,7 p. 100. Parmi ces 32 sujets infectés, on comptait 15 vaches sur 19 éprouvées, 7 génisses sur 20, et 10 veaux et bœufs de neuf mois à trois ans sur 28 éprouvés.

Tous ces animaux furent, conformément à l'art. 46 du décret du 6 octobre 1904, placés sous la surveillance du Service départemental des Epizooties et leur isolement fut réalisé selon les possibilités. Mais les constatations ultérieurement faites sur les autres bovins qui n'avaient pas réagi apportèrent la preuve que ces mesures d'isolement n'avaient pas suffi à les préserver de la contagion ; de sorte qu'un nouvel arrêté préfectoral dut être pris, le 16 septembre 1918, pour tout l'effectif bovin qui comprenait alors 69 têtes, dont 18 vaches laitières, 19 génisses, 16 bœufs de un à deux ans et 16 veaux de quinze jours à sept mois.

En 1919, M. Eugène Le Grand décida de faire tuberculiner tout son bétail bovin. Après une épreuve intradermique sous-caudale faite le 5 avril, et une épreuve ophtalmique à la tuberculine brute le 26 juin, l'arrêté du 16 septembre 1918, partiellement levé, libéra 36 animaux non réagissants, laissant en surveillance sanitaire 26 réagissants (12 vaches, 13 génisses et 1 bœuf de quinze mois), dont le propriétaire résolut de poursuivre l'élimination progressive pour libérer son exploitation. Les envois à l'abattoir s'échelonnèrent bientôt dans les conditions requises par les règlements sanitaires et, à la fin de 1920, c'est-à-dire en dix-huit mois, 14 réagissants étaient abattus.

L'inspection sanitaire avait relevé sur ces animaux deux cas de tuberculose massive motivant la saisie totale; une tuberculose localisée au poumon droit et à la plèvre costale droite entraînant la saisie d'un quartier de devant de 60 kilogrammes; trois cas de tuberculose pulmonaire; un de tuberculose hépatique. Pour les sept autres animaux, aucune lésion ne fut découverte.

Ainsi, à la fin de 1920, l'infection tuberculeuse restait manifeste à la ferme de Gruville qui comptait encore à cette date 12 bovins réagissants sur les 28 dénoncés par la tuberculination de 1919, laquelle avait révélé, dans ce troupeau de 62 têtes, une proportion de 41,7 p. 100 de sujet infecté.

C'est à cette époque, — novembre 1920 — à la suite de la publication dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 9, septembre 1920, d'un mémoire de M. Calmette en collaboration avec l'un d'entre nous, que s'est posée l'éventualité de transposer dans la pratique agricole les essais de vaccination par le BCG, jusqu'alors limités à des expériences de laboratoire. Mis au courant de l'intérêt que présentaient ces recherches et des garanties qu'elles offraient quant à l'innocuité des cultures de bacilles biliés, M. Eugène Le Grand, pour des raisons où l'intérêt scientifique tenait autant de place que les sentiments altruistes, s'empressa de mettre son troupeau bovin à notre disposition en vue des essais envisagés.

Le problème que nous nous sommes proposé de résoudre était le suivant :

Dans une exploitation infectée de tuberculose, sans changer quoi que ce soit au mode d'existence ni à l'habitat des animaux, sans modifier les méthodes usuelles d'élevage des jeunes, est-il possible, par le jeu normal des naissances, en vaccinant les nouveau-nés dans les quinze premiers jours de leur vie, et en les revaccinant chaque année, de purger de tuberculose cette exploitation dans un délai de cinq ans?

Il fut décidé que les essais de vaccination commencerait à Gruville, dès le 1^{er} janvier 1921, sur tous les veaux à naître après cette date; qu'on ne conserverait pas de témoins parmi les jeunes sujets, en raison de l'importance du pourcentage de contagion déjà réalisée, pourcentage que les essais devaient réduire ou annuler, si la méthode se montrait efficace. Les

effectifs en expérience devaient donc s'accroître d'année en année, selon le rythme des naissances, et les animaux vaccinés et revaccinés devaient être conservés jusqu'au terme de leur utilisation normale dans les conditions ordinaires de la pratique régionale.

En outre, en accord avec le Service Vétérinaire départemental, toutes les mesures prophylactiques d'isolement et de désinfection, prévues par les règlements, furent suspendues.

Campagne 1921.

Au cours de cette année, nous avions imaginé, sans rien connaître des essais effectués par H. Vallée dans un sens un peu différent (mais procédant de la même idée) et qu'il a publiés (1), de créer, sous la peau des animaux, une *lésion locale persistante et active* en insérant dans le tissu conjonctif sous-cutané du fanon des veaux, dès le premier mois de leur vie, une *bille de pierre ponce* de 10 millimètres, chargée, sous le vide, d'une émulsion concentrée de bacilles-vaccins.

Il y eut, en cette année 1921, 22 naissances (8 mâles et 14 femelles). Tous ces veaux furent vaccinés par insertion sous-cutanée d'une pastille vaccinale.

Il avait été alors prévu que la vaccination devait être pratiquée un mois environ après la naissance. Par la succession des villages et selon les facilités de déplacement (l'un de nous venant de Lille pour la mise en marche de la méthode), les opérations vaccinales se succédèrent comme suit :

17 février (2), 3 mars (3), 15 mars (5), 20 avril (4), 31 mai (2), 5 juillet (2), 20 octobre (2), 6 décembre (2).

Ces opérations se répartissent ainsi quant à l'âge des veaux au jour de l'intervention :

Première semaine	2
Deuxième —	5
Troisième —	8
Quatrième —	5
Sixième —	1
Huitième —	1

(1) Acad. des Sc., 2 janvier 1924.

Le veau mâle n° 49, né le 31 août 1921, n'ayant pu être opéré que le 20 octobre, au cinquantième jour, avait été préalablement éprouvé par l'ophtalmo-réaction à la tuberculine brute : résultat négatif le 15 octobre.

MORTALITÉ EN COURS D'ANNÉE PARMI LES VACCINÉS, POUR DES CAUSES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE. — Quatre veaux vaccinés (1 mâle et 3 femelles) ont succombé en 1921 ; une femelle d'un mois, d'une broncho-pneumonie infectieuse ; un mâle de trois mois (le n° 49 précité) à une bronchite vermineuse ; une femelle de trois mois à une sinusite suppurée et une femelle de cinq mois (Orion, n° 55, née le 28 mai et vaccinée le 31, au troisième jour), morte le 22 novembre 1921 de périctonite aiguë d'origine traumatique. L'autopsie ayant pu être faite, des ganglions lymphatiques furent prélevés dans les cavités thoracique et abdominale, ainsi que la pastille vaccinale insérée sous la peau du fanon, qui, localement, n'avait provoqué aucune réaction. L'inoculation de ces ganglions aux cobayes laissa ces derniers indemnes.

* * *

Des essais parallèles de vaccination par ce procédé, effectués au laboratoire, nous ont permis de suivre la destinée des bacilles vaccinaux ainsi immobilisés et protégés. Nous avons pu constater qu'ils se dégradent rapidement et que la résistance des veaux, ainsi traités, à l'épreuve expérimentale virulente, disparaît très vite, ainsi que leur aptitude à réagir à la tuberculine.

Nous avons donc, dès la fin de décembre 1921, abandonné cette méthode et décidé d'utiliser, à partir du 1^{er} janvier 1922, la voie *intraveineuse*, dont, avec M. Calmette, nous avions établi l'efficacité (1).

(1) Ces *Annales*, septembre 1920.

Campagne 1922.

ANCIEN EFFECTIF TUBERCULEUX OU SOUMIS A LA SURVEILLANCE
AU 1^{er} JANVIER 1922.

MORTS OU ABATTUS TROUVÉS TUBERCULEUX EN 1921.

Au début de 1922, l'effectif visé par l'arrêté d'infection du 18 juillet 1919 se trouvait réduit à 10 têtes par les deux abatages effectués en 1921, une vache et une génisse ayant été livrées en juin et novembre à la tuerie particulière de Contremoulin où aucune lésion apparente ne fut décelée à l'inspection.

A la date du 14 février 1922, les résultats ci-après d'une tuberculination générale de l'effectif (20 vaches, 20 génisses, 19 bœufs et 5 veaux, soit 64 têtes), pratiquée les 11 et 13 février par les méthodes associées de l'inoculation intradermique sous-caudale et de l'épreuve ophtalmique, montraient que l'infection tuberculeuse était toujours persistante et grave.

Réagirent nettement à ces épreuves :

a) Dix vaches, anciennes réagissantes, restant à abattre sur l'effectif déclaré infecté en 1919 (n° 16, *Boulette*; 8, *Hysope*; 11, *Idole*; 28, *Jannina*; 30, *Kava*; 69, *Javotte*; 27, *Kama*; 33, *Héroïne*; 20, *Kieva*; 42, *Darling*).

b) Trois vaches non réagissantes en 1919 (n° 4, *Istrie*; 56, *Kabot*; 43, *Kamala*).

c) Six génisses nées depuis 1919 (n° 17, *Lucine*; 7, *Mica*; 4, *Mantille*; 32, *Lisière*; 70, *Mireille*; 29, *Manon*).

d) Un bœuf né depuis 1919 (n° 64).

Ont donné des réactions suspectes à la suite de cette double épreuve :

e) Trois vaches non réagissantes en 1919 (n° 26, *Kola*; 21, *Kermesse*; 19, *Kali*).

f) Six génisses nées depuis 1919 (n° 48, *Leda*; 5, *Mascotte*; 79, *Mirande*; 71, *Modane*; 72, *Mauviette*; 31, *Matelotte*).

Soit 20 réactions nettes et 9 suspectes sur 64 bovins éprouvés.

Les 7 mâles et les 10 génisses vaccinés de 1921 ne présen-

tèrent aucune réaction à ces épreuves de tuberculisation locale.

Dès janvier et au cours de l'année, tous les veaux naissants devaient être vaccinés par une *unique inoculation intraveineuse de 1 à 2 milligrammes* de BCG. Nous dirons plus loin pourquoi les doses inoculées furent si minimes.

NOMBRE DES ANIMAUX VACCINÉS. — Il y eut, en 1922, 15 *naisances* (7 mâles et 8 femelles). Tous ces animaux furent vaccinés par inoculation intraveineuse de BCG : 1 le 14 février ; 4 le 12 avril ; 2 le 4 mai ; 4 le 21 juin ; 1 le 11 juillet ; 2 le 5 septembre ; 1 le 16 septembre.

Quant à l'âge des veaux lors de l'intervention, les opérations vaccinales se répartissent comme suit :

Première semaine	0
Deuxième —	2
Troisième —	1
Quatrième —	0
Cinquième —	4
Sixième —	3
Septième —	1
Huitième —	1
Neuvième —	1
Dixième —	2

Aucune modification dommageable ne fut observée dans l'état et la croissance des vaccinés à la suite de l'inoculation.

MORTALITÉ EN COURS D'ANNÉE PARMI LES VACCINÉS, POUR DES CAUSES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE. — Une seule mort a été observée en 1922, le 2 janvier : génisse *Ophir*, n° 53, née le 3 mars 1921, vaccinée le 15 mars 1921, au douzième jour, par insertion sous-cutanée d'une pastille, et morte de congestion à dix mois.

NOMBRE DES ANIMAUX DE L'ANNÉE PRÉCÉDENTE REVACCINÉS PAR INOCULATION INTRAVEINEUSE. — 7 mâles et 10 génisses restant de l'effectif né en 1921, et qui avaient été vaccinés primitivement à la pastille en cours d'année, dans les délais indiqués plus haut, ont été soumis à la revaccination *intraveineuse*, le 14 février 1922, à la dose de 20 milligrammes.

*

Des essais parallèles de vaccination par cette méthode *intraveineuse*, effectués au laboratoire sur des veaux de une à quatre semaines, nous ont montré que la dose de BCG que nous pensions devoir être efficace (10 à 20 milligrammes), provoquait, chez ces tout jeunes animaux, à partir du treizième jour après l'inoculation, un violent accès de fièvre, véritable crise de typho-bacillose, qui durait huit jours et plus et s'accompagnait de symptômes généraux inquiétants (perte de l'appétit et amaigrissement consécutif, arrêt de la croissance). C'est pourquoi nous avons dû nous limiter, dans nos essais de Grувille, à la dose de 1 à 2 milligrammes, qui nous paraissait faible pour le résultat que nous attendions.

En outre, si cette pratique de l'inoculation intraveineuse est très facile à réaliser sur les jeunes animaux, elle devient plus délicate au fur et à mesure que les animaux avancent en âge, leur immobilisation devenant de plus en plus difficile.

Toutes ces raisons nous ont décidés à adopter, dès cette année 1922, la méthode de vaccination *par inoculation unique sous-cutanée de 50 milligrammes de BCG*, effectuée *dans les quinze premiers jours après la naissance*. C'est cette méthode que nous avons utilisée exclusivement depuis le 1^{er} janvier 1923 (1).

Campagne 1923.

ANCIEN EFFECTIF TUBERCULEUX OU SOUMIS A LA SURVEILLANCE
AU 1^{er} JANVIER 1923.

MORTS OU ABATTUS TROUVÉS TUBERCULEUX EN 1922.

Au début de 1923, l'effectif de 26 bovins visé par l'arrêté d'infection du 16 juillet 1919 se trouvait réduit à cinq têtes par les cinq abatages effectués en 1922, après ceux de 1919, 1920 et 1921 :

(1) Ces *Annales*, mai 1924.

N° 33, *Héroïne*, vache de sept ans : abattue le 30 mars 1922, aux abattoirs de Rouen ; tuberculose fibro-calcaire des organes thoraciques et de la plèvre costale. Saisie des poumons et de la cage thoracique, 85 kilogrammes.

N° 27, *Kama*, vache de cinq ans et demi : abattue le 6 avril 1922 à la tuerie de Contremoulins ; tubercules, à divers stades, dans le poumon gauche.

N° 20, *Kieva*, vache de cinq ans : abattue le 20 avril 1922 à la tuerie de Contremoulins ; tubercules, à divers stades, dans les poumons, et sur la plèvre costale ; saisie des organes thoraciques et des deux quartiers de devant : 139 kilos.

N° 16, *Boulette*, vache de onze ans : abattue le 16 juin 1922, à la tuerie de Contremoulins : tubercules calcifiés au poumon, au foie et à la rate.

N° 42, *Darling*, vache de onze ans : abattue le 6 juillet 1922 à la tuerie de Contremoulins : gros tubercules dans les poumons.

Dès janvier et au cours des années suivantes, *tous les veaux naissants devaient être vaccinés par une unique inoculation sous-cutanée de BCG*.

NOMBRE DES ANIMAUX NOUVEAU-NÉS VACCINÉS. — Il y eut 19 naissances en 1923, dont deux parturitions gémellaires donnant 4 mâles (14 mâles et 5 femelles). Mais, par suite de la mort de 3 mâles et 2 femelles ayant succombé à la septicémie des nouveau-nés ou à l'arthrite infectieuse dans le premier mois, et de l'abatage d'un autre mâle mal conformé, le nombre des veaux vaccinés en 1923 s'est trouvé réduit à 11 (9 mâles et 2 femelles). 2 veaux nés les derniers jours de 1923 comptent parmi les vaccinés de la campagne 1924.

Ces opérations vaccinales, par inoculation sous-cutanée au fanon, de 50 milligrammes de BCG dans 10 cent. cubes d'excipient liquide, s'échelonnent comme suit, selon la marche des naissances :

6 février (1), 14 avril (4), 8 mars (1), 1^{er} juin (1), 9 juin (1), 2 juillet (2), 26 octobre (1).

Quant à l'âge des veaux lors de la vaccination initiale, on note :

Première semaine	1
Deuxième —	1
Troisième —	1
Quatrième —	1
Cinquième —	2
Sixième —	2
Septième —	1
Huitième —	2

NOMBRE DES ANIMAUX DES DEUX ANNÉES ANTÉRIEURES REVACCINÉS PAR VOIE SOUS-CUTANÉE EN 1923. — Le 6 février 1923, ont été revaccinés par inoculation sous la peau du fanon, 7 mâles et 10 femelles restant de la génération de 1921 (vaccinés primitivement en cette année par le procédé de la bille vaccinale, et revaccinés par voie intravcineuse le 14 février 1922) et 7 mâles et 8 femelles de la génération de 1922 (vaccinés primitivement en cette année par voie intraveineuse), soit au total 32 revaccinations en 1923 (14 mâles et 18 femelles).

SUITES DE L'INTERVENTION VACCINALE. — Aucune modification dommageable ne fut observée dans l'état général et la croissance des vaccinés de la génération de 1923, et des revaccinés des générations de 1921 et 1922 à la suite de l'inoculation sous-cutanée de BCG.

Le seul effet local de cette inoculation est une induration indolore, plus ou moins adhérente à la peau selon la profondeur de l'injection, de volume et de forme variables (noix, œuf de pigeon, ou de poule, pomme, grosseur du poing, ou épaississement allongé et diffus) persistant pendant quelques mois à un an et plus.

MORTALITÉ EN COURS D'ANNÉE DE CAUSES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE. — Deux mâles de la génération de 1923 ont succombé : n° 47, né le 19 janvier 1923, vacciné le 6 février au dix-huitième jour, mort le 15 mai à quatre mois, de péritonite par ulcération intestinale; n° 20, né le 22 février 1923 (part gémellaire), vacciné le 14 avril au cinquante et unième jour, mort le 21 avril, à deux mois, de broncho-pneumonie infectieuse des veaux.

Campagne 1924.

ANCIEN EFFECTIF TUBERCULEUX OU SOUMIS À LA SURVEILLANCE
AU 1^{er} JANVIER 1924.

MORTS OU ABATTUS TROUVÉS TUBERCULEUX.

Aucun animal de l'effectif visé par l'arrêté d'infection du 16 juillet 1919 n'a été livré à la boucherie en 1923, et les

5 vaches réagissantes de 1919, qui restaient de cet effectif au début de 1923, étaient encore présentes au début de 1924.

L'activité de la contagion restait manifeste par deux constatations de tuberculose pulmonaire, faites à la tuerie de Contremoulins par M. François Boissière père, vétérinaire inspecteur :

Le 5 octobre 1923, sur la vache *Lucine*, cinq ans (n° 17), née à Gruville en 1918, non réagissante à la tuberculine en 1919 et non visée par l'arrêté du 16 juillet 1919, mais réagissante le 14 février 1922.

Le 31 janvier 1924, sur 1 bœuf de quatre ans (n° 39), acheté en septembre 1920, et qui n'avait pas réagi à la tuberculine le 14 février 1922.

NOMBRE DES ANIMAUX NOUVEAU-NÉS VACCINÉS. — Il y eut 17 naissances en 1924 (10 mâles et 7 femelles). 6 de ces veaux étaient issus de mères de la génération de 1921 vaccinées en 1921, 1922, 1923 et 1924, et 2 issus de mères nées au début de 1922, vaccinées en 1922, 1923 et 1924.

Par suite de la mort de 4 mâles succombant à la dysenterie, à l'arthrite infectieuse, et d'une femelle dont l'autopsie révéla une perforation intestinale par corps étranger, le nombre des vaccinations faites en 1924 sur les nouveau-nés s'est limité à 11 (*5 mâles et 6 femelles*) ; 1 mâle (n° 28), né le 19 décembre 1924, comptant parmi les vaccinés en 1925, de même que 2 veaux, nés les 16 et 18 décembre 1923, s'ajoutent aux vaccinés de 1924 (opération faite le 17 janvier 1924). Donc, au total, 13 vaccinations initiales en 1924 (6 mâles et 7 femelles).

Ces interventions s'échelonnent comme suit :

17 janvier (2), 1^{er} avril (1), 5 avril (2), 15 avril (2), 25 avril (2), 5 juin (1), 12 juillet (1), 17 septembre (1), 16 décembre (1).

Quant à l'âge des veaux lors de la vaccination initiale, on note :

Première semaine	0
Deuxième —	4
Troisième —	3
Quatrième —	4
Cinquième —	2

Nota. — Par suite d'avis trop tardifs des naissances, il faut remarquer que la majorité de ces vaccinations sont intervenues au delà du délai de quinze jours prévu. La même remarque s'applique à certaines vaccinations initiales de 1923.

NOMBRE DES ANIMAUX DES TROIS ANNÉES ANTÉRIEURES REVACCINÉS EN 1924. — Le 19 février 1924, 43 bovins des trois générations précédentes (dont 22 bœufs et 21 femelles) ont été réinoculés au BCG par voie sous-cutanée, savoir :

7 bœufs et 10 femelles nés en 1921, vaccinés successivement au BCG par la bille en 1921, par voie intraveineuse en 1922 et par voie sous-cutanée en 1923.

7 bœufs et 8 femelles nées en 1922, vaccinés successivement par voie intraveineuse en 1922 et par voie sous-cutanée en 1923.

8 bœufs et 3 femelles nées en 1923, vaccinés initialement par voie sous-cutanée.

MORTS EN COURS D'ANNÉE DE CAUSES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE. — 1 mâle (n° 3), né le 13 mars 1924, vacciné le 5 avril au vingt-troisième jour, est mort le 20 mai, à deux mois et six jours, de dysenterie.

Une femelle (n° 64), *Robbia*, née le 12 avril 1924, vaccinée le 25 avril au treizième jour, est morte le 27 juillet, à trois mois et demi, d'une perforation intestinale.

Aucune mortalité ne s'est produite parmi les vaccinés des générations de 1921, 1922 et 1923, dont l'état général et la croissance ont toujours été satisfaisants. Tous ces animaux ont été trouvés en belle condition à la visite générale faite le 5 juillet 1924.

ANIMAUX VACCINÉS ABATTUS POUR LA BOUCHERIE EN 1924. AUTOPSIÉS. — 7 bœufs et 2 génisses, nés en 1921, et 2 bœufs, nés en 1922, ont été livrés à la boucherie, abattus à la tuerie de Contremoulin et inspectés par M. François Boissière :

N° 43, *Orphée*, femelle née le 29 janvier 1921 (de *Jannina* n° 28, réagissante en 1919), vaccinée par la bille de pierre ponce le 17 février 1921, au dix-neuvième jour ; revaccinée le 14 février 1922 par voie intraveineuse et les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Génisse de belle conformation, engraissée pour cause de stérilité. Abattue le 9 avril 1924, à trois ans deux mois et onze jours.

N° 1, bœuf. Né le 29 janvier 1921 (de *Kamina* n° 59, non réagissante en 1919), vacciné le 17 février 1921 (bille) au dix-neuvième jour; revacciné le 17 février 1922 par voie intraveineuse; les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée. Abattu le 15 avril 1924 à trois ans deux mois et onze jours.

N° 23, bœuf. Né le 21 février 1921 (de *Javotte* n° 69, réagissante en 1919 et 1922), vacciné le 15 mars 1921 (bille) au vingt-deuxième jour; revacciné le 14 février 1922 (in veine) et les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 13 mai 1924 à trois ans deux mois et vingt-quatre jours.

N° 15, bœuf. Né le 26 février 1921 (de *Kola* n° 25, non réagissante en 1919, réaction suspecte en 1922), vacciné le 15 mars 1921 (bille) au dix-septième jour; revacciné le 14 février 1922 (in veine) et les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 13 mai 1924 à trois ans deux mois et dix-neuf jours.

N° 58, bœuf. Né le 3 mars 1921 (de *Floride* n° 22, non réagissante en 1919), vacciné le 15 mars 1921 (bille) au douzième jour; revacciné le 14 février 1922 (in veine) et les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 29 mai 1924 à trois ans deux mois et vingt-six jours.

N° 35, bœuf. Né le 22 juin 1921 (de *Héroïne* n° 33, réagissante en 1919 et 1922, abattue le 30 décembre 1922. Tuberculose thoracique), vacciné le 5 juillet 1921 (bille) au treizième jour; revacciné le 14 février 1922 (in veine) et les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 15 septembre 1924 à trois ans deux mois et vingt-trois jours.

N° 40, bœuf. Né le 23 mars 1921 (de *Kali* n° 19, non réagissante en 1919), vacciné le 20 avril 1921 (bille) au vingt-huitième jour; revacciné le 14 février 1922 (in veine) et les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 17 septembre 1924 à trois ans cinq mois et vingt-cinq jours.

N° 45, *Osborne*, femelle née le 28 mars 1921 (de *Kamala* n° 13, non réagissante en 1919, réagissante en 1922), vaccinée le 20 avril 1921 (bille) au vingt-troisième jour; revaccinée le 14 février 1922 (in veine) et les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livrée à la boucherie le 29 octobre 1924 à trois ans et sept mois.

N° 14, bœuf. Né le 8 octobre 1921 (de *Lisière* n° 32, non réagissante en 1919, réagissante en 1922), vacciné le 20 octobre 1921 (bille) au douzième jour; revacciné le 14 février 1922 (in veine) et les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 31 décembre 1924 à trois ans deux mois et vingt-trois jours.

N° 77, bœuf. Né le 24 février 1922 (de *Mirande* n° 79, réaction suspecte en 1922), vacciné le 12 avril 1922 (in veine) au quarante-septième jour; revacciné les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 31 décembre 1924 à deux ans dix mois et sept jours.

N° 42, bœuf. Né le 8 mars 1922 (de *Matelotte* n° 31, réaction suspecte en 1922), vacciné le 12 avril 1922 (in veine) au trente-cinquième jour; revacciné les 6 février 1923 et 19 février 1924 par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 31 décembre 1924 à deux ans neuf mois et vingt-trois jours.

L'abatage de ces 11 animaux n'a donné lieu à au une constatation de tuberculose.

Campagne 1925.

ANCIEN EFFECTIF TUBERCULEUX OU SOUMIS À LA SURVEILLANCE AU 1^{er} JANVIER 1925. MORTS OU ABATTUS TROUVÉS TUBERCULEUX.

Au début de 1925, l'effectif des 26 bovins visé par l'arrêté d'infection du 16 juillet 1919 se trouvait réduit à deux têtes par les trois abatages effectués à la tuerie de Contremoulins en 1924, après ceux des années précédentes :

N° 28, *Jannina*. Vache de sept ans et demi, abattue le 24 janvier 1924 (distomatose et échinococcose hépatiques, sans lésions apparentes de tuberculose).

N° 8, *Hysope*. Vache de huit ans et demi, abattue le 17 janvier 1924. Quelques tubercules dans le poumon droit.

N° 30. *Kava*. Vache de sept ans, abattue le 16 novembre 1924 (lésions anciennes de tuberculose des deux poumons).

NOMBRE DES ANIMAUX NOUVEAU-NÉS VACCINÉS EN 1925. — Il y eut 25 naissances en 1925 (10 mâles et 15 femelles). 9 de ces veaux étaient issus de mères vaccinées de la génération de 1921, dont l'une *Obéron* a donné 2 veaux en 1925 (1 femelle, le 18 janvier et 1 mâle le 28 décembre), et sept étaient issus de mères vaccinées de la génération de 1922.

Par suite de la mort de 2 femelles ayant succombé à la dysenterie dans la première semaine, le nombre des vaccinations faites en 1925, sur les nouveau-nés s'est limité à 23 (10 mâles et 13 femelles), 1 veau, un mâle (n° 82) né le 28 décembre 1925 compte parmi les vaccinés de 1926, de même qu'un mâle (n° 28), né le 19 décembre 1924, s'ajoute aux vaccinés en 1925 (opération faite le 8 janvier 1925, au vingtième jour), soit au total 23 vaccinations initiales en 1925.

Les opérations vaccinales se sont échelonnées comme suit :

8 janvier (1), 15 janvier (3), 24 janvier (2), 21 février (2), 17 mars (3), 29 mars (4), 2 juin (2), 26 juin (1), 13 août (1), 1^{er} septembre (1), 4 septembre (1), 12 novembre (1), 23 octobre (1), 7 décembre (1), 10 décembre (1), 23 décembre (1).

Quant à l'âge des veaux, lors de la vaccination initiale, on note :

Première semaine	12
Deuxième —	9
Troisième —	1
Sixième —	1

soit 21 vaccinations dans le délai fixé par la technique de la méthode et 2 opérations tardives (n° 28, mâle, né le 19 décembre 1924 et vacciné le 8 janvier 1925, au vingtième jour) et n° 84 (*Soucieuse*, femelle née le 8 juillet et vaccinée le 12 août, au trente-sixième jour).

NOMBRE DES ANIMAUX DES QUATRE ANNÉES ANTÉRIEURES REVACCINÉS. — Le 21 février 1925, 42 bovins des quatre générations précédentes (18 bœufs et 24 femelles) ont été réinoculés par voie sous-cutanée, savoir :

8 femelles restant de la génération vaccinée primitivement en 1921;

5 bœufs et 8 femelles restant de la génération vaccinée primitivement en 1922;

8 bœufs et 3 femelles restant de la génération vaccinée primitivement en 1923;

5 bœufs et 5 femelles restant de la génération vaccinée primitivement en 1924.

MORTALITÉ EN COURS D'ANNÉE DE CAUSES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE. — Mâle, né le 14 janvier 1925, vacciné le 25, au dixième jour, est mort le 24 avril 1925, à trois mois et sept jours, de broncho-pneumonie infectieuse.

Mâle, n° 30, né le 20 février 1926, vacciné le 21 février, mort le 31 octobre : broncho-pneumonie.

Signora, n° 82, femelle, née le 13 mars 1925, vaccinée le 17 au quatrième jour, est morte le 27 juin 1925, à trois mois et quatorze jours, de broncho-pneumonie.

Sévère, n° 75, femelle, née le 25 mars 1925, vaccinée le 28 au quatrième jour, est morte le 4 avril, à dix jours, de septicémie.

Mâle, n° 70, né le 9 mars 1925, vacciné le 17 mars au huitième jour, est mort le 25 octobre de broncho-pneumonie, à sept mois et seize jours.

Sibérie, n° 83, femelle, née le 20 juin 1925, vaccinée le 26 au sixième jour, est morte le 28 septembre, à trois mois et six jours, de broncho-pneumonie.

En outre, il fallut livrer à la boucherie, pour cause de mauvaise conformation, le mâle n° 40, né le 14 janvier 1925, vacciné le 24, au dixième jour, abattu le 5 mars, à deux mois et trois semaines.

Parmi les vaccinés de la génération de 1924, revaccinés en 1925, un mâle, n° 8, né le 21 mars 1924, est mort le 6 juillet 1925, à quinze mois et demi, de bronchite vermineuse, et le n° 77, *Rosa* femelle, née le 8 décembre 1924, a succombé au charbon symptomatique, le 4 octobre 1925, à dix mois.

ANIMAUX VACCINÉS ABATTUS POUR LA BOUCHERIE EN 1925. AUTOPSIES.

— Une femelle, née en 1921, et 4 bœufs, nés en 1922, ont été envoyés à la tuerie de Contremoulin en 1925 :

N° 68, *Ortie*, femelle, née le 12 février 1921 (de *Kieva*, réagissante de 1919, abattue en 1922 et reconnue atteinte de tuberculose thoracique, elle-même issue de *Fanchon*, abattue en 1920 et atteinte aussi de tuberculose thoracique). Vaccinée le 3 mars 1921 (bille); revaccination le 14 février 1922 (in veine) et les 6 février 1923, 19 février 1924 et 21 février 1925 par voie sous-cutanée.

Livrée à la boucherie le 5 mars 1925, à quatre ans deux mois vingt et un jours.

N° 36, *Bœuf*, né le 3 février 1922 (de *Kabot*, n° 56, non réagissante en 1919, réagissante en 1922), vacciné le 14 février 1922 (in veine) au onzième jour; revacciné les 6 février 1923, 19 février 1924 et 21 février 1925 par voie sous-cutanée.

Livrée à la boucherie le 11 mars 1925, à trois ans un mois huit jours.

N° 22, *Bœuf*, né le 4 mars 1922 (d'*Idole*, n° 11, réagissante en 1919), vacciné le 12 avril 1922 (in veine) au trente-neuvième jour; revacciné les 6 février 1923, 19 février 1924 et 21 février 1925 par voie sous-cutanée.

Livrée à la boucherie le 11 mars 1925, à trois ans sept jours.

N° 39, *Bœuf*, né le 4 avril 1922 (de *Javotte*, n° 69, réagissante en 1919), vacciné le 4 mars 1922 (in veine), à un mois; revacciné les 6 février 1923, 19 février 1924 et 21 février 1925, par voie sous-cutanée.

Livrée à la boucherie le 15 avril 1925.

N° 66, *Bœuf*, né le 25 avril 1922 (de *Mantille*, n° 4, née en 1919, réagissante en

1922), vacciné le 21 juin 1922 (in veine), au cinquante-septième jour; revacciné les 6 février 1923, 19 février 1924 et 21 février 1925, par voie sous-cutanée.

Livré à la boucherie le 5 mai 1925 à trois ans dix jours.

L'abatage de ces cinq animaux n'a donné lieu à aucune constatation de tuberculose.

Campagne 1926.

ANCIEN EFFECTIF TUBERCULEUX OU SOUMIS À LA SURVEILLANCE AU 1^{er} JANVIER. MORTS OU ABATTUS TROUVÉS TUBERCULEUX.

Au début de 1926 l'ancien effectif visé par l'arrêté d'infection du 16 juillet 1919 était encore représenté par deux vaches restant au 1^{er} janvier 1925 :

Idole, n° 14, neuf ans et demi, et *Javotte*, n° 69, neuf ans.

Une autre vache de la ferme, *Modane*, n° 71, née en 1919, par conséquent non vaccinée et non visée par l'arrêté d'infection, avait donné une ophtalmo-réaction douteuse en 1922 et une intradermo-réaction positive en 1923.

Abattue le 4 novembre 1926, en excellent état d'embonpoint, à la tuerie de Contremoulins, elle a été saisie en totalité pour *tuberculose généralisée*.

Cette constatation montre la persistance de la contagion à Gruville, se manifestant par des cas graves sur des animaux non vaccinés.

NOMBRE DES ANIMAUX NOUVEAU-NÉS VACCINÉS. — Il y eut 26 naissances en 1926 (12 mâles et 14 femelles). 6 de ces veaux sont issus de mères de la génération vaccinée primitivement en 1921 ; 8 sont issus de mères de la génération vaccinée primitivement en 1922 ; et 2 sont issus de mères de la génération vaccinée primitivement en 1923.

NOMBRE DES ANIMAUX DES CINQ ANNÉES ANTÉRIEURES, REVACCINÉS. — Le 6 mars 1926, 42 bovins restant des cinq générations précédentes (10 bœufs et 32 femelles) ont été revaccinés par voie sous-cutanée, savoir :

7 femelles restant de la génération des vaccinés primitivement en 1921;

8 femelles restant de la génération des vaccinés primitivement en 1922;

1 bœuf et 3 femelles restant de la génération des vaccinés primitivement en 1923;

4 bœufs et 4 femelles restant de la génération des vaccinés primitivement en 1924;

5 bœufs et 10 femelles restant de la génération des vaccinés primitivement en 1925.

MORTALITÉ EN COURS D'ANNÉE DE CAUSES AUTRES QUE LA TUBERCULOSE. — N° 72, *Thésée*, femelle, née le 26 janvier 1926, vaccinée le 3 février, au huitième jour, est morte le 7 décembre 1926 d'indigestion et obstruction du feuillet, à dix mois et demi.

N° 3, *Thaïs*, femelle, née le 2 mai 1926, vaccinée le 10 mai, au huitième jour, est morte le 10 juillet 1926, de congestion pulmonaire, à deux mois et demi.

N° 24, *Thémis*, femelle, née le 4 mai 1926, vaccinée le 10 mai, au sixième jour, est morte le 18 septembre 1926 par torsion intestinale, à quatre mois et demi.

Un veau mâle, né le 17 décembre 1925, n° 70, vacciné le 25 décembre 1925, au huitième jour, a dû être abattu le 27 janvier 1926, à quarante jours, pour cause d'emphysème de la tête et du cou.

ANIMAUX VACCINÉS ABATTUS POUR LA BOUCHERIE. AUTOPSIE. — 14 bovins vaccinés (12 bœufs et 2 femelles) ont été livrés à la boucherie en 1926, soit :

1 bœuf, né en 1922;

9 bœufs et 2 femelles, nés en 1923;

2 bœufs, nés en 1924.

N° 48, *Bœuf*, né le 30 avril 1923 (de *Matelotte*, non réagissante en 1919), vacciné le 1^{er} juin 1923 au trente-deuxième jour; revacciné les 19 février 1924 et 21 février 1925.

Livré à la boucherie de Theuville-aux-Maillots (Seine-Inférieure), le 5 février 1926, à deux ans dix mois vingt-cinq jours.

N° 20, *Bœuf*, né le 7 juin 1923 (de *Kava*, réagissante en 1919 et 1922, abattue le 16 novembre 1924 et reconnue atteinte de tuberculose pulmonaire), vacciné le 9 juin 1923 au deuxième jour, par voie sous-cutanée; revacciné les 19 février 1924 et 21 février 1925.

Livré à la boucherie de Theuville-aux-Maillots, le 5 février 1926, à deux ans sept mois vingt-huit jours.

N° 72, *Bœuf*, né le 21 juin 1923 (né jumeau de *Mirande*, non réagissante en 1919), vacciné le 2 juillet 1923, au onzième jour, par voie sous-cutanée, revacciné les 19 février 1924 et 21 février 1925.

Livré à la boucherie de Theuville-aux-Maillots, le 5 février 1926, à deux ans sept mois quatorze jours.

N° 27, *Bœuf*, né le 8 septembre 1922 (de *Hysope*, réagissante en 1919), vacciné le 19 septembre 1922 (*in veine*), au dix-huitième jour; revacciné par voie sous-cutanée les 6 février 1923, 19 février 1924 et 21 février 1925.

Livré à la boucherie de Contremoulin, le 5 mars 1926, à trois ans cinq mois vingt-cinq jours.

N° 36, *Bœuf*, né le 13 mars 1923 (de *Lisière*, non réagissante en 1919), vacciné le 14 avril 1923, au trente-troisième jour, par voie sous-cutanée; revacciné les 19 février 1924 et 21 février 1925.

Livré à la boucherie de Contremoulin, le 5 mars 1926, à deux ans onze mois vingt-trois jours.

N° 12, *Bœuf*, né le 19 février 1923 (de *Lucine*, non réagissante en 1919, réagissante en 1922, abattue le 5 octobre 1923 et reconnue atteinte de tuberculose pulmonaire), vacciné le 14 avril 1923, par voie sous-cutanée, au quarante-quatrième jour; revacciné les 19 février 1924 et 21 février 1925.

Livré à la boucherie de Contremoulin, le 5 mars 1926, à trois ans quatorze jours.

N° 24, *Bœuf*, né le 12 septembre 1923 (de *Mintille*, non réagissante en 1919), vacciné les 28 octobre 1923, au quarante-quatrième jour, par voie sous-cutanée; revacciné les 19 février 1924 et 24 février 1925.

Livré à la boucherie de Contremoulin, le 5 mars 1926, à deux ans cinq mois vingt-trois jours.

N° 73, *Bœuf*, né le 21 juin 1923 (né jumeau de *Mirande*, précitée), vacciné le 2 juillet 1923, au onzième jour, par voie sous-cutanée; revacciné les 19 février 1924 et 21 février 1925.

Livré à la boucherie de Contremoulin, le 5 mars 1926, à deux ans huit mois douze jours.

N° 29, *Quina*, femelle, née le 1^{er} mars 1923 (de *Kola*, non réagissante en 1919), vaccinée le 1^{er} mars 1923, au treizième jour, par voie sous-cutanée; revaccinée les 19 février 1924, 21 février 1925 et 6 mars 1926.

Livrée pour cause de stérilité à la boucherie de Contremoulin, le 31 mars 1926, à trois ans vingt-huit jours.

N° 74, *Quita*, femelle, née le 8 mai 1923 (de *Javotte*, réagissante de 1919), vaccinée le 1^{er} juin 1923, au vingt-quatrième jour, par voie sous-cutanée; revaccinée les 19 février 1924, 21 février 1925 et 6 mars 1926.

Livrée à la boucherie de Contremoulin, le 23 septembre 1926, à trois ans quatre mois quinze jours.

N° 17, *Bœuf*, né le 16 décembre 1923 (de *Léda*, non réagissante en 1919), vacciné le 17 janvier 1924, au trente-deuxième jour, par voie sous-cutanée; revacciné les 21 février 1925 et 6 mars 1926.

Livré à la boucherie de Contremoulin, le 7 octobre 1926.

N° 2, *Bœuf*, né le 12 mars 1924 (de *Othello*, vaccinée depuis 1921), vacciné le 5 avril 1924, au vingt-quatrième jour, par voie sous-cutanée; revacciné les 21 février 1925 et 6 mars 1926.

Livré à la boucherie de Contremoulin, le 14 octobre 1926, à deux ans sept mois.

N° 6, *Bœuf*, né le 19 mars 1924 (d'*Ophite*, vaccinée depuis 1921), vacciné le 5 avril 1924, au seizième jour, par voie sous-cutanée; revacciné les 21 février 1925 et 6 mars 1926.

Livré à la boucherie de Contremoulin, le 21 octobre 1926, à deux ans sept mois deux jours. Pesait vif : 521 kilogrammes. A donné 252 kilogrammes de viande, soit 48,36 p. 100 de rendement.

N° 1, *Bœuf*, mâle, né le 2 juillet 1921 (de *Mirande* n° 79, réaction suspecte en 1922), vacciné le 12 juillet 1924, par voie sous-cutanée, au dixième jour; revacciné les 21 février 1925 et 6 mars 1926.

Livré à la boucherie le 4 novembre 1926, à deux ans quatre mois deux jours. Pesait vif : 580 kilogrammes. A donné 276 kilogrammes de viande, soit 47,51 p. 100 de rendement.

L'abatage de ces 14 animaux n'a donné lieu à aucune constatation de tuberculose.

Le tableau récapitulatif ci-après montre la marche des opérations et la situation de la ferme de Gruville au 1^{er} janvier 1927. L'effectif des animaux tuberculeux et de ceux qui, nés avant 1921, et laissés dans le milieu infecté, doivent par conséquent être éliminés, est passé de 64 têtes en 1921 à 11 têtes en 1927, en accord avec les nécessités économiques.

Selon nos désirs, l'infection tuberculeuse est restée permanente au cours de ces six années; elle est encore représentée officiellement par les deux dernières vaches visées par l'arrêté préfectoral du 16 juillet 1919.

Années	ANCIEN EFFECTIF TUBERCULEUX OU CONTAMINÉ (A ÉLIMINER)		NOUVEL EFFECTIF VACCINÉ ET REVACCINÉ		
	Effectif tuberculeux et animaux nés avant 1921, laissés dans le milieu infecté	Morts ou abattus trouvés tuberculeux	Animaux vaccinés à leur naissance	Animaux vaccinés morts de causes autres que la tuberculose	Animaux vaccinés et revaccinés envoyés à l'abattoir en fin de carrière
1921	64	0	22	4	"
1922	46	35	15	1	"
1923	34	1	11	2	"
1924	20	3	13	2	11
1925	15	0	23	9	5
1926	12	1	26	4	14
Situation au 1 ^{er} janvier 1927 :		11 vaches restent à éliminer.	58 bovins vaccinés et revaccinés se sont substitués à l'ancien cheptel.		

Conclusions.

Indépendamment des 58 bovins, vaccinés et revaccinés, qui peuplent actuellement les étables de Gruville, et qui se sont substitués successivement, et avec le minimum de frais, à l'ancien effectif tuberculeux, 30 bovins vaccinés et revaccinés (25 bœufs et 5 vaches) nés et élevés dans cette exploitation infectée, sont arrivés, au cours de l'expérience, au terme de leur carrière économique, c'est-à-dire à l'abattoir, sans avoir contracté la tuberculose. Parmi ces 30 derniers animaux, 20 étaient nés de mères tuberculeuses ou suspectes, et avaient été nourris, pendant leurs premiers mois, avec le lait de la mère, non bouilli. Nous avons dit, en outre, que toutes les mesures d'isolement et de désinfection avaient été suspendues.

* * *

Il ne nous reste plus qu'à rappeler les trois qualités que doit posséder une méthode de prophylaxie pour entrer dans la pratique courante, savoir : *simplicité, innocuité, efficacité*.

Il est inutile d'insister sur la simplicité d'une intervention qui consiste en une inoculation sous-cutanée renouvelée chaque année.

L'innocuité du BCG est surabondamment démontrée par ce fait que des animaux naissants, vaccinés en 1921, puis revaccinés au cours de trois et quatre années consécutives, ont été trouvés à l'abatage indemnes de toute lésion tuberculeuse. Nous sommes autorisés à conclure que le BCG est incapable de redevenir virulent, même dans l'organisme d'origine, celui du bœuf.

En outre, la croissance normale et l'engraissement des animaux vaccinés et revaccinés n'ont nullement été influencés, puisque les rendements en boucherie des bœufs abattus ont été de 47 à 53 p. 100 (méthode normande).

Quant à l'efficacité, les résultats de l'expérience, que nous venons de relater, permettent de considérer le problème posé au début de ces essais, tel que nous l'avons énoncé plus haut, comme pratiquement résolu.

SUR LA VACCINATION ANTITUBERCULEUSE DE L'ENFANT PAR LE BCG

par MM. B. WEILL-HALLÉ et R. TURPIN,
avec la collaboration de M^{me} COLONI, infirmière-visiteuse.

Les essais de prémunition des nourrissons que nous avons entrepris, depuis la première vaccination réalisée en juillet 1921 par l'un de nous (B. Weill-Hallé) [1], s'échelonnent sur deux périodes. La première s'est poursuivie durant l'année 1922 et a porté sur des nourrissons nés à la maternité de la Charité, dirigée à cette époque par le Dr Devraigne. Après une interruption nécessitée par la réparation du service, nous avons commencé, en juillet 1924, une nouvelle série de vaccinations qui se poursuit depuis lors.

Dans l'ensemble, ces immunisations ont été effectuées sur 469 nourrissons, par voie buccale (ingestion). Nous pouvons ajouter à ce nombre dix nourrissons vaccinés, pour des raisons particulières, par injection sous-cutanée. Sur l'ensemble de ces enfants vaccinés, 92 nous échappent actuellement pour des raisons diverses; on en trouvera le détail dans le tableau ci-dessous :

Enfants en nourrice	23
— ayant quitté Paris	13
— refus d'examen	16
— adresses inexactes	21
— décédés (11 en milieu sain, 8 en milieu tuberculeux).	19

Il reste donc 377 enfants, suivis régulièrement à nos consultations et contrôlés à domicile par nos infirmières-visiteuses. Toutefois, nous défalquerons immédiatement 60 enfants, soit absents de façon temporaire, soit trop jeunes pour avoir donné lieu à des examens suffisants et nous retiendrons définiti-

(1) Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par le bacille Calmette-Guérin (BCG). *Bull. Soc. méd. des Hôp.*, t. XLIX, n° 39, 18 décembre 1925.

vement 317 enfants, dont 236 appartiennent à des milieux apparemment sains et 67 sont nés ou sont élevés en milieu tuberculeux.

Ces 317 enfants ont donné lieu à 14 décès, dont 7 en milieu sain et 7 en milieu tuberculeux. Au total nous relevons 33 décès de causes diverses, sur 469 enfants, soit 7,1 p. 100, dont nous aurons à envisager l'histoire détaillée.

I. — Vaccination par ingestion.

Nous étudierons successivement la vaccination initiale et la revaccination, et, dans les deux cas, en *milieu contaminé* et en *milieu sain*.

A. — PRIMO-VACCINATION.

Enfants nés de parents tuberculeux ou directement exposés à la contagion familiale (1). Sur les 67 enfants appartenant au milieu tuberculeux, nous devons distinguer 24 enfants nés de mères tuberculeuses et 43 enfants exposés à une contagion par voisinage d'un autre membre de la famille atteint, généralement le père.

a) ENFANTS NÉS DE MÈRES TUBERCULEUSES. — Dans ce groupe de 24 enfants, faute d'allaitement mercenaire possible, tous nos nourrissons ont été élevés par l'allaitement artificiel. Il est intéressant de relever la moyenne de variation pondérale notée chaque trimestre.

Poids moyen à la naissance	2 kilogr. 440
— à trois mois (19 enfants)	4 kilogr. 220
— à six mois (14 enfants)	5 kilogr. 830
— à neuf mois (10 enfants)	7 kilogr. 990
— à douze mois (9 enfants)	8 kilogr. 980

Au delà de cet âge, le nombre des enfants soumis à notre

(1) Nous tenons à rappeler à cet égard notre préoccupation constante d'éviter, par une séparation précoce, le danger de contagion, mais il arrive fréquemment que les parents s'opposent à cette mesure et ces cas nous permettent, malgré nous, des observations particulièrement instructives.

observation est encore trop restreint pour que la moyenne puisse représenter une valeur suffisante. Il nous paraît toutefois intéressant de signaler quelques-unes de nos observations abrégées :

Enfants S..., jumeaux, nés de mère gravement atteinte et élevés sous le même toit : développement régulier sans incident depuis notre dernière communication (*Société médicale des Hôpitaux*, 18 septembre 1923), âgés actuellement de dix-neuf mois, poids de naissance 2 kilogr. 310 et 2 kilogr. 410. Poids actuel : 8 kilogr. 540 et 8 kilogr. 760.

D..., vingt-huit mois, 12 kilogr. 420, très bon état, revacciné sans incident.

Des... (Geneviève). Mère et grand'mères tuberculeuses contagieuses, vingt-cinq mois, 14 kilogr. 500, allaitée au sein par une mère ayant subi des poussées bacillaires au cours de son allaitement.

Bod... (Marcelle). Mère tuberculeuse (hémoptysies), vingt-deux mois, 13 kilogr. 410.

Tud..., vingt-sept mois, 11 kilogr. 990.

Fal..., mère tuberculeuse (bacilles constatés en décembre 1926), pesait 16 kilogr. 250 en janvier 1926, actuellement en très bonne santé.

L'accroissement pondéral de la plupart des enfants de cette catégorie suit une progression régulière. Dans l'interprétation des chiffres signalés et qui peuvent paraître un peu faibles, il faut tenir compte du poids moyen de naissance, sensiblement inférieur à la normale.

b) ENFANTS DE MÈRES SAINES, MAIS SUBISSANT UN AUTRE VOISINAGE TUBERCULEUX. — Il nous paraît intéressant de distinguer parmi ces enfants trois catégories, suivant le mode d'allaitement, et d'enregistrer les variations de poids dans chacune d'entre elles.

Enfants au sein :

Poids de naissance	3 kilogr. 670
— à trois mois (30 enfants)	5 kilogr. 060
— à six mois (24 enfants)	6 kilogr. 790
— à neuf mois (13 enfants)	7 kilogr. 740
— à douze mois (3 enfants)	9 kilogr. 080

Enfants soumis à l'allaitement mixte :

Poids de naissance	3 kilogr. 150
— à trois mois (9 enfants)	4 kilogr. 790
— à six mois (10 enfants)	6 kilogr. 510
— à neuf mois (14 enfants)	8 kilogr. 400
— à douze mois (7 enfants)	8 kilogr. 990

Enfants soumis à l'allaitement artificiel :

Poids de naissance	3 kilogr. 500
— à trois mois (4 enfants)	4 kilogr. 080
— à six mois (5 enfants)	6 kilogr. 600
— à neuf mois (8 enfants)	7 kilogr. 200
— à douze mois (5 enfants)	8 kilogr. 700

Signalons parmi ces enfants certaines observations plus particulièrement intéressantes en raison du danger incessant de contamination.

Col.,, quatorze mois, pesant plus de 10 kilogrammes, revacciné en novembre 1926, en dépit d'une cuti-réaction positive à cette date.

Enfants Tel,,, jumelles de treize mois et pesant 9 kilogr. 780 et 9 kilogr. 800.

c) CUTI-RÉACTIONS TUBERCULINIQUES. — Dans une publication antérieure nous avons indiqué, sous toutes réserves, et calculé, sur un nombre insuffisant de cas, la proportion des cuti-réactions positives ou négatives. Dans le tableau suivant, nous indiquons le mode de réaction présenté par tous les enfants *vaccinés en milieu tuberculeux*, parallèlement avec les moyennes de poids pour chaque groupe d'enfants considéré.

ÂGE	ENFANTS examinés	CUTI-RÉACTIONS négatives (moyenne pondérée) en kilogrammes	CUTI RÉACTIONS positives (moyenne pondérée) en kilogrammes	CUTI-RÉACTIONS positives p. 100
3 mois . . .	54	48 (4,690)	6 (4,195)	11,1
6 mois . . .	48	40 (6,520)	8 (6,730)	16,6
9 mois . . .	27	20 (8,160)	7 (8,420)	25,9
12 mois . . .	13	20 (9,720)	4 (9,690)	26,6
15 mois . . .	9	5 (10,780)	4 (11)	44,4
18 mois . . .	10	5 (11,300)	5 (11,450)	50
24 mois . . .	5	2 (12,350)	3 (12,280)	60

L'examen de ce tableau suggérerait quelques remarques, que nous inscririons plus loin et sous toutes réserves, un plus grand nombre de cas étant susceptible de modifier ultérieurement les pourcentages indiqués. Signalons seulement les cas très exceptionnels où nous avons vu une réaction devenir temporairement positive, puis disparaître, et rester négative sans modification défavorable de l'état général.

d) VACCINATION DES ENFANTS NÉS DE PARENTS SAINS. — Parmi les enfants suivis à notre consultation et par nos infirmières-visiteuses, 236 ont été vaccinés en milieu non tuberculeux.

L'étude des moyennes d'accroissement pondéral ne dénote aucun fait anormal. La période d'immunisation ne s'accompagne d'aucune variation de poids.

Ici encore les pourcentages des cuti-réactions positives à la tuberculine sont inférieurs à ceux que nous avions précédemment notés.

AGE	ENFANTS examinés	CUTI-RÉACTIONS négatives (moyenne pondérale) en kilogrammes	CUTI-RÉACTIONS positives (moyenne pondérale) en kilogrammes	CUTI-RÉACTIONS positives p. 100
3 mois . . .	419	194	5	2,5
6 mois . . .	169	162	7	4,1
9 mois . . .	119	112	7	5,8
12 mois . . .	78	72	6	7,6
15 mois . . .	65	60 (11,550)	5 (10,920)	7,4
18 mois . . .	39	34 (12,200)	5 (11,930)	12,9
21 mois . . .	20	16 (12,400)	4 (12,300)	20
24 mois . . .	14	10 (12,700)	4 (12,900)	28

e) ÉPISODES PATHOLOGIQUES CURABLES. — Les épisodes pathologiques curables sont de deux ordres. Les uns sont des incidents d'ordre banal et qui ne s'observent pas plus fréquemment chez les vaccinés que chez les non-vaccinés.

Quant aux épisodes curables et d'origine tuberculeuse, certaines observations nous semblent mériter d'être notées.

Deux d'entre elles ont figuré dans un précédent mémoire et nous les résumons ici. Ce sont les cas de :

· 1^o *Marcel H...* (double contagion vers l'âge de sept-huit mois par un oncle et une fillette voisine bacillaires, avec cohabitation temporaire) cuti-réaction positive depuis le neuvième mois; bon état général actuel; poids à deux ans : 10 kilogr. 62⁰. Une radiographie pratiquée dans le service du Dr Aviragnet vers le dixième mois avait témoigné d'une réaction hilaire opaque, indiquant un foyer de sclérose ;

2^o *Micheline H...*, née de père tuberculeux et cracheur de bacilles. Deux autres enfants morts de méningite tuberculeuse. Exposée à la contagion paternelle, l'enfant avait, dès le troisième mois, une cuti-réaction positive; avec un poids de naissance de 2 kilog. 900 en juillet 1925, à trois mois et six jours, elle pesait 4 kilog. 650. Depuis, elle a continué à se bien porter, mais la mère ne répond à aucune convocation.

Une troisième enfant Sou..., née le 9 janvier 1925, d'un père réformé à 100 p. 100 pour tuberculose, et vivant en contact permanent, dans une loge de concierge insalubre. Mère contaminée et dans un état très grave. A quatorze mois, apparition d'une gomme tuberculeuse du genou. A dix-sept mois, mal de Pott. Actuellement en cours de traitement dans le service du Dr Veau; cuti-réaction positive dès la fin du troisième mois. Signalons la forme, exceptionnelle à cet âge, de l'évolution bacillaire, et notons le pronostic très réservé qu'il y a lieu de faire pour cet enfant.

f) ÉPISODES PATHOLOGIQUES MORTELS. — Nous avons signalé que nos 469 observations comportaient 33 décès, soit 7 p. 100, de causes diverses.

Dans les tableaux suivants nous réunissons, d'une part les décès précoces (quinze premiers jours) ou tardifs, déterminés par des accidents qui, selon toute probabilité, ne peuvent être rattachés à une infection tuberculeuse. D'autre part, les décès d'enfants ayant succombé à une tuberculose contrôlée et enfin ceux dont la cause n'a pu être connue.

Décès précoces :

Bo..., né de mère tuberculeuse, décédé à neuf jours de gastro-entérite.
Ma..., né de mère tuberculeuse, décédé à dix jours, de gastro-entérite.

De..., né de mère tuberculeuse, décédé à dix jours, de gastro-entérite.

Sé..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 4 mars 1925, de débilité congénitale.

P..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 13 mai 1925, de gastro-entérite.

S..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 17 mai 1925, de débilité.

On pourrait discuter à propos de ces cas l'influence possible de l'ingestion vaccinale ; mais la coïncidence de plusieurs décès, survenus en même temps à la maternité, concernant aussi bien des enfants n'ayant pas reçu de vaccin, a justifié l'hypothèse de petites épidémies ou d'accidents toxiques, ainsi que nous l'avons indiqué dans notre précédent travail.

Décès tardifs non tuberculeux :

M..., né de mère tuberculeuse, décédé à deux mois, de troubles gastro-intestinaux.

Bu..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 4 avril 1924, à deux mois huit jours, de troubles gastro-intestinaux.

Ba..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 7 novembre 1925, à onze mois, de broncho-pneumonie.

Bu..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 15 juillet 1925, à trois semaines, de broncho-pneumonie.

Bo..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 24 mai 1926, à treize mois, de pyélocystite.

Bo..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 19 septembre 1925, à trois mois, de troubles gastro-intestinaux.

Ra..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 1^{er} décembre 1925, à vingt jours, de débilité congénitale.

Bu..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 26 septembre 1926, à onze mois, de troubles digestifs.

Pa..., élevé en milieu tuberculeux, décédé le 27 septembre 1925, à un mois vingt-deux jours, de diarrhée cholérique.

Ma..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 24 juillet 1926, à onze mois, de broncho-pneumonie.

X..., né de mère non tuberculeuse, décédé en juillet 1926, à trois mois, de diarrhée cholériforme.

X..., né de mère non tuberculeuse, décédé à quinze jours, de débilité congénitale.

Ja..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 5 avril 1925, à cinq semaines, de gastro-entérite.

Ra..., né de mère non tuberculeuse, décédé en août 1926, à deux ans, de diphtérie.

Ri..., né de mère non tuberculeuse, décédé le 13 mai 1926, à six mois, de broncho-pneumonie.

Le B..., né de mère non tuberculeuse, décédé à quatre mois, de broncho-pneumonie.

Dans les deux groupes ci-dessus, l'autopsie n'a pas toujours été pratiquée, mais l'évidence clinique, l'absence fréquente de cuti-réaction positive, permettent d'éliminer le rôle de la tuberculose.

Décès par tuberculose contrôlée :

Henri Fa..., allaité par sa mère tuberculeuse ; contact intime pendant trois mois, puis séparation, quand la mère entre à l'hôpital Laennec. Mort à l'hôpital des Enfants-Malades le 11 janvier 1926, à quatre mois. Autopsie : adénopathie trachéo-bronchique et foyer tuberculeux pulmonaire.

Décès par affections indéterminées :

Si..., enfant élevé en milieu tuberculeux, pas de renseignements.

Va..., enfant élevé en milieu tuberculeux, pas de renseignements.

Hu..., enfant élevé en milieu tuberculeux, pas de renseignements.

Ca..., enfant élevé en milieu tuberculeux, pas de renseignements.

Mu..., enfant élevé en milieu non tuberculeux, pas de renseignements.

An... (G.) et An... (A.), nés de père tuberculeux, jumeaux décédés à six mois environ, pas de renseignements.

Gi ..., né en milieu sain, décédé à six mois, le 20 mai 1925.

Ma..., né en milieu sain, décédé à onze mois, après trois à quatre jours de maladie.

Mi..., né en milieu sain, décédé à quatorze mois environ (Hygiène et alimentation déplorables).

Si nous portons ces dix derniers décès, pour lesquels aucun diagnostic ne peut être fourni, au passif de la vaccination, nous obtenons un pourcentage de décès par maladies tuberculeuses, ou supposées telles, ne dépassant pas 2,3 p. 100. Si nous ne tenons compte que du seul cas, où le diagnostic a été confirmé, le pourcentage des décès par tuberculose en milieu contaminé ne serait que de 1 sur 67.

B. — REVACCINATIONS.

Les expériences faites sur les animaux semblent démontrer que la protection vaccinale flétrit, en face de l'infection artificielle massive, au bout d'un temps variable, que l'on peut évaluer à environ dix-huit mois. Il semblait donc intéressant de solliciter à nouveau les réactions de l'organisme, à l'aide d'une ou plusieurs revaccinations opérées en temps opportun et sur des sujets résistants.

Nous avons pensé qu'il était indiqué de pratiquer ces revaccinations au bout de la première et de la troisième années, et nous avons choisi des moments où l'enfant ne présentait aucun trouble de l'état général de cause fortuite. Ces revaccinations n'ont d'ailleurs donné lieu à aucun incident. Elles ont été effectuées par ingestion, sans méconnaître que la perméabilité intestinale n'était plus aussi favorable et sans chercher, jusqu'à présent, à la rendre plus facile par l'addition d'aucune substance organique, telle que la bile, ou inorganique.

Ces revaccinations ont été effectuées sur 59 enfants et l'état de la cuti-réaction a été noté simultanément.

Soit 15 en milieu tuberculeux dont :

Avec cuti-réaction positive	5
Avec cuti-réaction négative	10

44 en milieu sain :

Avec cuti-réaction positive	8
Avec cuti-réaction négative	36

L'étude de ces enfants, tous en bonne santé actuellement, sera poursuivie ultérieurement.

On peut s'attendre à ce qu'il y ait toujours des cas où l'étiologie d'une contamination sera difficile à préciser.

La science médicale ne connaît guère de loi absolue et, même dans les vaccinations dont l'efficacité est le moins contestable, certains faits échappent aux règles communes. Rappelons d'ailleurs que les travaux récents de divers expérimentateurs (1) nous ont enseigné que la contamination tuberculeuse peut s'exercer par la voie placentaire, au moyen d'un ultra-virus tuberculeux filtrable. Dans de tels cas, la tuberculisation anténatale, et précédant même la vaccination, exerce ses effets dans les tout premiers mois de la vie et supprime peut-être toute possibilité d'acquérir une immunité vaccinale.

C'est encore un processus analogue qu'il faut invoquer lors de contaminations précoces et répétées chez les enfants nés et élevés en milieu contaminé. L'immunité vaccinale exigeant à coup sûr trois à quatre semaines pour se réaliser, il suffit d'infections précoces et massives pour rendre sans doute inefficace la prémunition du nourrisson.

D'où la nécessité de ne pas méconnaître la règle déjà posée par M. Calmette et par nous-mêmes, et qui recommande de séparer, autant que possible et le plus tôt possible, le nourrisson de la mère ou de la famille contaminée, à tout le moins pendant la période d'immunisation. La protection par la séparation et par la prémunition ne sont point termes contradictoires et doivent au contraire s'associer pour favoriser le succès de la lutte antituberculeuse.

II. — Vaccination par injection sous-cutanée.

Au cours de ces trois dernières années nous avons été conduits à étudier la possibilité d'utiliser, dans des cas déterminés, une méthode de prémunition différente.

Certains nourrissons appartenant à des familles contaminées

(1) CALMETTE, VALTIS, BOQUET et NÉGRE. *Acad. des Sciences*, 181, 19 octobre 1925.

ARBOING et DUFOURT. *Acad. des Sciences*, 181, 9 novembre 1925.

n'avaient pu bénéficier de l'immunisation dans les premiers jours de leur existence. Nous pouvions craindre, en y recourant plus tardivement, une imprégnation insuffisante de l'organisme par le vaccin absorbé par voie buccale. Aussi, d'accord avec M. Calmette, avons-nous cru pouvoir tenter, dans ces seuls cas, et sans préjuger d'abord d'une extension possible de la méthode, l'introduction directe du BCG dans l'organisme *par la voie sous-cutanée*.

La mise en œuvre de pareilles méthodes exigeait des précautions particulières. Le nombre des observations que nous présentons aujourd'hui a donc été volontairement restreint. Nous avons soumis les nourrissons envisagés à un examen prolongé et à un contrôle rigoureux pendant quatre semaines avant l'injection vaccinale. Durant cette période, nous pratiquions plusieurs examens cliniques et des réactions tuberculiniques afin d'éliminer autant que possible tout risque d'imprégnation tuberculeuse antérieure avec ses conséquences éventuelles (exaltation d'une affection latente, phénomène de Koch).

La dose unique de vaccin injecté a varié, au cours de nos tentatives, de 1 milligramme au début à 1/4 de milligramme dans les derniers cas, et nous envisageons la possibilité de descendre très notablement au-dessous de cette dose dans nos vaccinations ultérieures.

Tandis que la prémunition par ingestion comporte habituellement 3 centigrammes, soit au total 1.200.000.000 d'éléments bacillaires, nous avons utilisé ainsi de 40 à 10 millions de bacilles environ.

Les suites de l'injection sont très bénignes. Celle-ci ne donne lieu à aucun phénomène général, n'influe en rien sur l'accroissement en poids du nourrisson et ne détermine qu'un phénomène local qui consiste en l'apparition d'un nodule plus ou moins volumineux dans l'épaisseur du tissu cellulaire, débutant vers la troisième semaine et entraînant peu ou pas de réaction ganglionnaire. Du trente-cinquième au quarantième jour, un petit abcès froid se trouve nettement constitué et son évacuation commence à la huitième semaine environ, d'abord sous forme de pus épais, puis d'un suintement séreux qui persiste pendant deux à trois mois. La fistule se tarit et s'obtuse spontanément,

laissant une cicatrice punctiforme et adhérente en profondeur. La cuti-réaction devient assez rapidement positive et dans un délai qui varie entre deux et trois mois.

Nos observations portent sur 10 enfants. Nous notons ci-après leur histoire résumée.

O'C... (Monique). — Née le 21 mai 1924.

Mme O'C..., atteinte de tuberculose pulmonaire avec expectoration bacilifère, entre le 20 mai 1924 à la maternité de Boucicaut où elle accouche au forceps le lendemain. Enfant bien constituée. Pèse 2 kilogr. 650. Rien d'anormal. Séparée aussitôt de sa mère.

L'état de cette dernière s'aggrave et elle meurt le 28 mai 1924. Père bonne santé est en Amérique.

Monique est gardée dans le service en attendant le retour de son père.

Le Dr Le Lorier pense à faire vacciner l'enfant et l'adresse au Dr Weill-Hallé, le 9 juillet ; l'enfant est alors âgée de sept semaines et pèse 3 kilogr. 500 ; la cuti-réaction est négative.

Le 11 juillet, on pratique la *vaccination* par injection sous-cutanée de 1 milligramme de BCG dans 1 cent. cube du liquide. En août se forme un petit abcès au niveau de l'injection, et la suppuration n'est pas encore tarie le 14 octobre 1924, au moment où l'enfant est emmené en Amérique.

Depuis, le Dr Le Lorier reçoit des nouvelles une fois par an ; l'enfant va bien, pas de détails.

M... (Suzette). — Née le 26 juillet 1924.

Adressée au Dr Weill-Hallé, le 25 août 1924 par le Dr Pedebidou en vue d'une vaccination antituberculeuse par injection.

Antécédents héréditaires. — Père vingt-trois ans, bien portant.

Mère dix-neuf ans, tuberculose pulmonaire, examen par le professeur Léon Bernard. Présence de bacilles de Koch dans les crachats (recherche directe), une seule grossesse, accouchement forceps, pas de fausses couches.

Antécédents personnels. — Née à terme. Poids normal 3 kilogrammes. Allaitement artificiel, lait Maggi ; 7 repas par vingt-quatre heures, ni vomissements, ni régurgitations, 3 selles par vingt-quatre heures.

26 septembre 1924 : L'enfant est examinée pour la première fois dans le service du Dr Weill-Hallé le 26 septembre 1924. Son poids est, à ce moment, de 4 kilogr. 900. Une cuti faite à domicile le 24 septembre est négative. On note de petits ganglions cervicaux à droite. Le squelette est normal. La *vaccination* est faite ce jour-là par injection de 2 milligrammes (1 cent. cube).

17 octobre : L'enfant est ramenée dans le service le 17 octobre. Son poids est de 4 kilogr. 840. On note de gros ganglions axillaires mous, *bilatéraux*. Rien de particulier au niveau de l'injection. L'enfant qui n'avait pas été en contact depuis sa naissance (chambre séparée de celle de la mère qui est alitée, la grand'mère seule s'occupe de l'enfant) vit à présent à côté de sa mère qui l'embrasse, la garde sur ses genoux plusieurs fois par jour.

31 octobre : Poids 5 kilogr. 200 (plus 24 grammes par jour). L'enfant est en bon état.

28 novembre : Nouvelle augmentation de poids ; l'enfant pèse 5 kilogr. 400 (plus 7 grammes moyenne journalière). On note : petits ganglions mous à droite du cou, très minimes à gauche ; au niveau de l'injection, sécrétion d'une sérosité légèrement louche.

VACCINATION ANTITUBERCULEUSE DE L'ENFANT PAR LE BCG 265

La mère est de plus en plus malade, crache et tousse sans arrêt. Le berceau de l'enfant est installé à côté de la chaise longue où la mère passe ses journées. Le crachoir est posé sur une petite table qui touche le berceau.

26 décembre : L'enfant va bien. Sécrétion de sérosité tarie depuis deux ou trois jours. On note une légère induration. Poids 6 kilogr. 240 (plus 27 grammes par jour). Cuti-réaction positive.

La mère est au plus mal. Même contact.

7 février 1925 : Le point d'inoculation du vaccin est complètement cicatrisé depuis un mois environ. Il existe dans la région axillaire un gros ganglion mou fixe, qui semble bien correspondre au foyer d'inoculation.

Aspect très satisfaisant. Poids 6 kilogr. 900 à six mois et demi (plus 15 grammes moyenne journalière).

Mère décédée le 30 janvier 1925 : L'enfant a quitté Paris, est actuellement chez un oncle dans les environs d'Orléans. Les dernières nouvelles étaient bonnes, mais succinctes.

Premiers pas à quatorze mois ; première dent à sept mois.

A deux ans, l'enfant pesait 11 kilogr. 300.

B... (Roger). — Né le 6 juillet 1925. Adressé au Dr Weill-Hallé le 7 octobre 1925 par le Dr Léopold Lévi, médecin de la C^e des T. C. R. P., en vue d'une vaccination antituberculeuse.

Antécédents héréditaires. — Grand-père paternel décédé il y a quatre mois de tuberculose pulmonaire. Aussitôt après, le père, employé de tramway, est atteint de pharyngite, avec perte de poids et sueurs nocturnes. Examiné au dispensaire de la C^e des T. C. R. P., on trouve des bacilles dans les crachats le 13 juillet 1925. Deux autres examens datant du 10 août et du 2 octobre sont négatifs.

Mère bonne santé, pas de fausse couche, une grossesse normale.

Antécédents personnels. — Né à terme. Poids normal, accouchement à domicile, bel enfant, allaitement maternel pas réglé, selles normales, quelques régurgitations.

Le 14 octobre : Par les soins de la Compagnie, le père en congé de maladie est envoyé au repos à la campagne pour un mois.

Le 17 octobre : La mère et l'enfant entrent au pavillon d'allaitement de l'école de Puériculture afin d'y être surveillés. Après 4 cuti-réactions faites à huit jours d'intervalle, la vaccination est faite le 14 novembre, par injection (1 milligramme de BCG, 1 cent. cube).

L'enfant quitte le pavillon d'allaitement le 15 novembre 1925 et rentre au domicile familial en même temps que le père.

20 novembre 1925 : L'enfant est examiné pour la première fois à la consultation de la Charité ; il est âgé de quatre mois et pèse 7 kilogr. 370, on note quelques petits ganglions cervicaux mous, crâne normal, fontanelle encore largement ouverte, rien de particulier au niveau de l'injection.

27 novembre : Poids 7 kilogr. 500. Moyenne journalière plus 16. L'enfant tousse un peu ; rien à l'auscultation.

Le père a repris son travail après une visite au dispensaire antituberculeux de Montrouge. Malgré un examen de crachats négatif le 31 octobre, il est gardé en surveillance. Radio du même jour : sommets et bases normaux. Trainées hilaires des deux côtés, surtout à droite. En vue postérieure, le sommet gauche ne s'éclaire pas.

12 février 1926 : Poids 8 kilogr. 020, moyenne journalière plus 7. Eruption de prurigo au niveau de la paume gauche. Suintement léger au niveau de l'injection ; cuti-réaction positive.

5 mars 1926 : Poids 7 kilogr. 920 moyenne journalière — 5. Eléments vésiculaires disséminés sur tout le corps. Très bon état, 2 dents, en poussée dentaire.

19 mars 1926 : Poids 8 kilogr. 170 moyenne journalière plus 18. Au niveau de l'injection, induration persistante, après que le suintement a été terminé. 10 mars 1926, ganglions cervicaux latéraux à droite. Le père tousse ; nouvel examen de crachats à la Charité, présence de bacilles.

15 octobre 1926 : Quinze mois. Poids 9 kilogr. 780, moyenne mensuelle 230 grammes, 12 dents, premiers pas à treize mois. Strophulus, légère hypotonie, touffe un peu, rien à l'auscultation. Très bon état. Vient de passer quatre mois à la campagne. Pas de changement dans l'état du père.

C... (Pierre). — Né le 12 octobre 1925.

Mère venue spontanément à la consultation de la Charité pour demander la vaccination antituberculeuse, 25 juin 1926.

Antécédents héréditaires. — Mère, une grossesse normale, pas de fausse couche, se plaint d'être toujours fatiguée et accuse un certain amaigrissement ; refuse l'examen.

Père décédé en juin 1926 de méningite tuberculeuse consécutive à une tuberculose rénale, ablation d'un rein en mai 1926.

Antécédents personnels. — Né à terme. Poids naissance : 3 kilogrammes, rien de suspect à la naissance, allaitement artificiel jusqu'à trois mois, vomissements, a été en contact avec son père pendant trois mois, trois fois par semaine.

Examinié pour la première fois à la consultation de la Charité, le 25 juin 1926 à l'âge de huit mois. Poids 8 kilogr. 620, aspect général très satisfaisant, 2 ou 3 petits ganglions cervicaux bilatéraux assez volumineux. Cuti-réaction négative.

2 juillet 1926 : Poids 8 kilogr. 760 ; augmentation journalière de 13 grammes. Très bon état ; vacciné par injection de 1/2 milligramme BCG (1 cent. cube).

6 août 1926 : Poids 9 kilogr. 150, moyenne journalière 17 grammes. Dans la fosse sous-épineuse, un très léger nodule sans tendance à la fistulisation ; quelques petits ganglions axillaires. Ponction au vaccinostyle.

11 janvier 1927 : Poids 10 kilogr. 800. Très bon état ; cicatrisation complète depuis la deuxième quinzaine d'octobre, n'a jamais présenté de fièvre.

Ma... (Serge). — Né le 16 novembre 1925.

Adressé au Dr Weill-Hallé le 30 décembre 1925 par le Dr Pironneau du Dispensaire antituberculeux de Clichy en vue d'une vaccination antituberculeuse.

Antécédents héréditaires. — Père tuberculose pulmonaire avec présence de bacilles dans les crachats (recherche directe) soigné par dispensaire antituberculeux de Clichy.

Mère bonne santé, 5 grossesses dont 1 fausse couche.

Deux enfants décédés de méningite à trois mois et huit mois et un troisième décédé à seize mois de tuberculose pulmonaire soigné par médecin particulier, 1 enfant vivant.

Antécédents personnels. — Né à terme. Poids normal 3 kilogr. 120, rien de suspect à la naissance, allaitement maternel 7 repas par vingt-quatre heures, aucun trouble digestif, cohabite avec son père depuis dix jours (retour de la Maternité).

Le 11 janvier 1926 : Le père est hospitalisé à Beaujon par les soins du service, afin de permettre à la mère et à l'enfant un séjour au Pavillon d'allaitement de l'École de puériculture pour observation. Admission le

12 janvier. Après 4 cuti-réactions à la tuberculine négatives, faites à huit jours d'intervalle, une *injection* est faite le 12 février 1926 (1 milligramme BCG, 1 cent. cube).

L'enfant quitte le Pavillon le 14 février 1926 en très bon état et revient en même temps que son père au domicile familial.

19 mars 1926 : L'enfant est examiné à la consultation de la Charité le 19 mars 1926. Il est âgé de quatre mois et pèse 5 kilogr. 250. On note à l'examen : tuméfaction très nette au point d'inoculation. Pas de suintement, pas de réaction ganglionnaire.

La mère travaille hors de la maison. Le père alité garde l'enfant; lit et berceau sont installés côté à côté. La chambre est petite et mal aérée.†

19 mai 1926 : L'enfant pèse 6 kilogr. 750. Augmentation journalière + 25 grammes. Aucune réaction ganglionnaire. Auscultation normale. Léger suintement au niveau de l'injection. Cuti-réaction +.

Fin mai 1926 : Visite à domicile. L'état du père s'aggrave. Même contact; l'enfant est souvent sur le lit du père.

3 juin 1926 : Décès du père.}

25 juin 1926 : Poids 6 kilogr. 990. Augmentation journalière + 7 grammes. Pas de dents, 1 petit ganglion mou cervical. Cicatrice adhérente avec petit noyau induré cutané au niveau de l'injection. De temps en temps, léger suintement. Pas de signes de rachitisme. Etat général satisfaisant.

23 juillet 1926 : Poids 6 kilogr. 850. Diminution journalière — 5 grammes. Poussée dentaire. Auscultation normale.

6 août 1926 : 7 kilogr. 050. Augmentation journalière + 15 grammes, *otite droite*; à l'auscultation, on trouve quelques râles disséminés; cuti-réaction positive. Aucune trace de suintement au niveau de l'injection.

13 octobre 1926 : 7 kilogr. 840. Augmentation journalière + 10 grammes. *Persistante de l'otite, eczéma rétro-auriculaire.*

20 octobre 1926 : 7 kilogr. 730. Diminution journalière + 15 grammes. Poussée dentaire. Enfant un peu hypotonique.

L'allaitement maternel est continué presque exclusivement (une bouillie de temps à autre) par raison d'économie, la mère étant elle-même fort mal nourrie.

Examen radioscopique à l'École de puériculture : ombres hilaires banales, un peu plus étendues sur le pédicule inférieur droit, aérocolie, incursion normale du diaphragme (Dr Detre).

Examen de l'oreille à l'École de puériculture : *Otite guérie*. Intertrigo rétro-auriculaire (Dr Camus).

27 novembre 1926 : L'enfant a un an et pèse 8 kilogr. 140; l'augmentation journalière est de + 30 grammes. Bon état général. Cuti-réaction +.

Ti... (Marceau). — Né le 14 avril 1926.

Adressé au Dr Weill-Hallé par Mme Giraud, sage-femme, chargée des consultations de nourrissons de la Charité maternelle en vue d'une vaccination antituberculeuse.

Antécédents héréditaires. — Père bonne santé, mère bonne santé, veuve d'un premier mari décédé de tuberculose pulmonaire.

1^o Mariage : deux grossesses; un enfant bonne santé;

Une enfant suspecte, envoyée à Hendaye par les Enfants-Malades. Cuti-réaction +.

2^o Mariage : trois grossesses : un enfant décédé méningite tub. ;

Un accouchement prématuré à sept mois et demi;

Un enfant bonne santé ;

Un frère du premier mari a perdu six enfants de méningite tuberculeuse.
Antécédents personnels. — Né à terme. Poids normal 3 kilogrammes, au sein quinze jours, allaitements artificiel, pas de troubles digestifs.

2 juillet 1926 : Premier examen à notre consultation, aspect général bon, crâne normal, 2 ou 3 petits ganglions mous à droite et à gauche région cervicale.

Chapelet costal assez appréciable, viscères normaux, aucun stigmate de spécificité. Poids 4 kilogr. 290 à deux mois et demi. Cuti-réaction négative.

9 juillet 1926 : Poids 4 kilogr. 470, moyenne journalière + 24 grammes. Tousse, rien à l'auscultation. Cuti-réaction négative.

15 juillet 1926 : Poids 4 kilogr. 510 moyenne journalière + 86 grammes. Cuti-réaction toujours négative. Radioscopie : champ pulmonaire un peu gris dans l'ensemble. Pas de densification anormale.

22 juillet 1926 : Poids 4 kilogr. 685 moyenne journalière + 25, Quatrième cuti-réaction négative, *injection* de BCG 1 milligramme (1 cent. cube).

14 septembre 1926 : Poids 5 kilogr. 850. Moyenne journalière + 22; on note à l'examen quelques râles de bronchite. Une petite induration apparaît au niveau de l'injection. Cuti-réaction négative.

L'enfant a cohabité pendant les deux premiers mois de sa vie avec sa sœur décédée de méningite tuberculeuse.

11 janvier 1927 : Poids 6 kilogr. 980, neuf mois. Augmentation mensuelle de 282 grammes; au niveau de l'injection, l'enfant présente une légère dépression analogue à la cicatrice d'une gomme.

Râles de bronchite. Cuti-réaction +.

Th. P... (Denise). — Née le 11 août 1926.

Adressée au Dr Weill-Hallé par M^{me} Giraud, sage-femme chargée des consultations de la Charité maternelle, en vue d'une vaccination antituberculeuse.

Antécédents héréditaires. — Père bonne santé. Mère tuberculose pulmonaire. Un examen de crachats positif au dispensaire Calmette en août 1925, lésion cicatrisée, 4 grossesses normales, veuve d'un premier mari décédé de tuberculose pulmonaire, 3 enfants décédés de méningite. Pas de fausse couche, grand-père et grand-mère maternels décédés de tuberculose pulmonaire.

Actuellement, la mère est très fatiguée, impossible de la décider à retourner au dispensaire.

Antécédents personnels. Née à terme. Poids à la naissance : 3 kilogr. 500, nourrie au sein un mois, actuellement allaitement artificiel, rien de suspect à la naissance, pas de troubles digestifs.

19 novembre 1926 : Premier examen, l'enfant est âgé de trois mois et pèse 5 kilogr. 780. On note : bon aspect, pas trace de ganglions cervicaux, fontanelle modérément ouverte, crâne normal, très léger chapelet costal, pas de rate, cuti-réaction négative.

23 décembre 1926 : Pèse 6 kilogr. 370, augmentation journalière de 17 grammes, bon état, la deuxième cuti est négative, on pratique la *vaccination* par injection de 1/4 de milligramme de BCG en 1 cent. cube de liquide.

7 janvier 1927 : Pèse 6 kilogr. 780 : augmentation journalière de 28 grammes, pas encore trace de la vaccination, l'enfant est en très bon état.

Gi... (Jean-Auguste). — Né le 24 septembre 1926.

Antécédents héréditaires. — Père bonne santé. Mère bien portante, première grossesse, pas de fausse couche; à six ans, mal de Pott, plâtrée un an, guérie à dix ans, pas de signes de tuberculose pulmonaire, accouchement à Saint-Louis.

Tante atteinte de tuberculose pulmonaire avec bacille de Koch, n'a vu l'enfant que deux fois sans l'approcher.

Antécédents personnels. — Né à terme, poids à la naissance 2 kilogr. 550, allaitement maternel, diarrhée dès sa sortie de l'hôpital, nombreuses selles : 8 à 10 par vingt-quatre heures pendant quelques jours, maigrit de 580 grammes à la suite de ces troubles intestinaux. La mère et l'enfant sont hospitalisés à la crèche de la Charité, où la mère demande la vaccination antituberculeuse.

Après 4 cutis négatives, la vaccination est faite dans le service le 16 novembre 1926 = 1/2 milligramme, 1 cent. cube. Le poids de l'enfant est alors de 3.700 grammes, l'état général est satisfaisant.

23 novembre 1926 : Poids 3 kilogr. 870, augmentation journalière de 24 grammes, pas d'induration au niveau de la piqûre. Cuti-réaction encore négative. La mère et l'enfant quittent le service, bon état général.

2 décembre 1926 : Pèse 4 kilogr. 220, augmentation journalière de 38 grammes, on perçoit un tout petit noyau d'induration, très bon état général.

31 décembre 1926 : Pèse 4 kilogr. 820, augmentation journalière de 20 grammes, petit cordon induré ; la peau est rouge et semble s'amincir en un point, pas de réaction ganglionnaire.

7 janvier 1927 : Pèse 4 kilogr. 900, augmentation journalière de 8 grammes, apparence d'abcédation du volume d'un gros pois à la limite du noyau induré. Cuti-réaction.

8 janvier 1927 : Ponction de l'abcès, les ensemencements contrôlés à l'Institut Pasteur sont restés stériles.

Desc... François (obs. du Dr de la Morinière, de Lamballe), né le 14 avril 1924 à Saint-Malo. Mère décédée le 18 janvier 1925. Cuti-réaction négative le 20 août 1924. Vacciné par injection de 1 centigramme de BCG, le 4 septembre 1924. Abcès vidé le 18 octobre. Actuellement cicatrice punctiforme. Etat général très bon. Développement normal (a eu une rougeole bénigne).

Vr... (Yvonne). — née le? Adressée par le Dr Baron pour vaccination antituberculeuse. Poids à la naissance : 3 kilogr. 240. Mère suivie au dispensaire Léon-Bourgeois pour tuberculose pulmonaire, 3 examens de crachats négatifs.

Vaccinée en août 1924 à l'âge de trois semaines. En septembre 1924, cuti-réaction positive.

Partie en nourrice en Bretagne, décédée à deux mois. La mère parle de méningite, a été malade quinze jours.

Pas de renseignements précis malgré une lettre adressée au médecin qui a soigné l'enfant.

Au total, de ces dix enfants, un seul a succombé. Il présentait une cuti-réaction positive et particulièrement précoce puisqu'on l'a notée dès un mois après l'injection. Ce décès survenu en Bretagne, et dès la fin du deuxième mois, a été attribué à une méningite. Le médecin local, sollicité de donner quelques renseignements, ne nous a pas répondu.

Les neuf autres enfants ont eu une progression normale en dépit de conditions parfois très fâcheuses de contamination

répétée et d'habitat insalubre. Certains d'entre eux sont ainsi soumis à des surinfections massives malgré les efforts que nous avons faits pour les arracher au milieu contaminé.

Il semble donc qu'en prenant soin de s'entourer des précautions indispensables (examen clinique attentif établissant l'absence de lésions tuberculeuses apparentes; cuti-réactions tuberculiniques négatives, répétées deux fois à huit jours d'intervalle), on puisse sans inconvénients, et avec d'évidents avantages, recourir à cette méthode de prémunition par voie sous-cutanée chez les enfants qui n'ont pas été vaccinés par voie buccale à leur naissance, et qui sont menacés d'être contaminés dans leur milieu familial.

Il reste toutefois à en préciser les indications et la valeur pratique.

VACCINATION ANTITUBERCULEUSE PAR LE BCG EN BELGIQUE

par le prof. MALVOZ et le Dr J. VAN BENEDEN.

(*Institut Provincial de Bactériologie de Liège.
Directeur Pr. Malvoz*)

Le service a été ouvert le 1^{er} août 1924. Il s'occupe de la préparation et de la distribution du vaccin BCG, se tient en rapport avec les médecins qui, dans les maternités, les dispensaires antituberculeux*ou leur clientèle, administrent celui-ci.

Les cultures provenant d'une souche de l'Institut Pasteur de Paris sont réensemencées toutes les trois semaines (pommes de terre ou milieu de Sauton).

Le vaccin est toujours préparé par un médecin qui opère lui-même la mise en ampoules.

Les envois portent indication de la date ultime possible pour l'administration de la troisième et dernière dose : soit dix jours après la date de la préparation.

Il est délivré gratuitement aux médecins qui en font la demande.

Depuis sa création le service a fourni du vaccin aux médecins, dispensaires et maternités des Provinces de Brabant, d'Anvers, de Namur, de Liège, de Limbourg et de Luxembourg.

La filiale de notre Institut de bactériologie à Verviers a le contrôle des enfants vaccinés dans son arrondissement, mais le vaccin est préparé dans notre service.

A chaque envoi de vaccin sont joints un imprimé indiquant le mode d'administration de l'émulsion vaccinante et une fiche questionnaire que le médecin est prié de remplir après six mois.

Après un an un questionnaire imprimé est adressé de nouveau aux médecins.

Résultats obtenus depuis le 1^{er} août 1924 :

386 nouveau-nés ont été vaccinés.

En 1924 : 23 enfants;

En 1925 : 115 enfants;

En 1926 : 236 enfants;

Fin 1926 des renseignements ont été demandés concernant 23 enfants vaccinés depuis plus de vingt-quatre mois et 115 depuis douze à vingt-quatre mois.

Parmi les 23 enfants vaccinés depuis plus de deux ans :

16 ont été très régulièrement suivis.

Sont en bonne santé : 10 élevés avec des bacillaires.

1 élevé avec un tuberculeux non bacillaire.

3 élevés avec des parents sains.

Sont morts : 2 élevés avec des parents non bacillaires, l'un de coqueluche, l'autre de bronchite aiguë.

Parmi les 115 enfants vaccinés depuis douze à vingt-quatre mois :

62 n'ont pas été suivis régulièrement, ou les renseignements médicaux font défaut.

53 ont été suivis régulièrement et médicalement.

Sont en bonne santé : 22 élevés en contact avec des tuberculeux bacillaires.

12 élevés en contact avec des tuberculeux non bacillaires.

11 élevés en contact avec des parents sains.

Sont morts : 5 élevés en milieu non bacillaire :

1 convulsions.

2 gastro-entérite.

1 bronchite aiguë.

1 diphtérie.

2 élevés en milieu bacillaire :

1 entérite.

1 coqueluche compliquée de broncho-pneumonie à trois mois, se terminant par convulsions et signes de méningite.

L'administration du vaccin n'a donné lieu à aucun incident.

En résumé sur 32 enfants vaccinés et élevés depuis un à deux ans et plus en milieu bacillifère, 1 seul est mort, à l'âge de trois mois, de maladie présumée tuberculeuse.

Il s'agit de l'enfant Bal... (Jean), vacciné les 16, 18 et 20 septembre 1925 par le Dr Lefèvre, du dispensaire de Gembloux, les deuxième, quatrième et sixième jours après la naissance. Resté en contact permanent avec son père tuberculeux bacillaire. Mort le 28 décembre 1925, au cours d'une coqueluche compliquée de broncho-pneumonie, la terminaison fatale survenant par convulsions et signes de méningite.

ESSAIS DE VACCINATION DES NOUVEAU-NÉS CONTRE LA TUBERCULOSE PAR LE BCG EN ROUMANIE

par le prof. J. CANTACUZÈNE (Bucarest).

Le vaccin BCG est fabriqué d'après les règles établies par le prof. Calmette, à l'Institut de sérum et vaccins du prof. Cantacuzène et préparé par le Dr Combiesco. La culture initiale qui nous a servi à la fabrication du vaccin nous a été fournie par le prof. Calmette lui-même; elle est entretenue sur pomme de terre glycérinée non biliée et éprouvée tous les mois sur les cobayes, pour nous assurer du maintien de l'atténuation.

Le vaccin est préparé une fois par semaine (le lundi) en quantités variables avec le nombre des demandes.

Les vaccinations ont commencé à être pratiquées au cours de l'hiver 1926, d'abord dans la clientèle privée de quelques médecins qui en faisaient la demande pour des enfants nés en milieu tuberculeux; puis dans 4 services de Maternité (service de clinique obstétricale de la Faculté de Médecine de Bucarest, 2 petites Maternités dépendant de la commune de Bucarest et dans 1 Maternité appartenant à une Société de bienfaisance « Principele Mircea »).

Cette activité commençante s'accrut pendant le printemps et l'été 1926 par l'emploi systématiquement appliqué à tous les enfants nouveau-nés dans un quartier limité de Bucarest (quartier de Teiu et Pantelimon) grâce à la bonne volonté des médecins communaux chargés de la surveillance de cet arrondissement. Au mois d'octobre 1926, le nombre total des enfants vaccinés s'élevait à 450 environ.

A partir de ce moment, l'expérience en cours reçut une organisation plus systématique. Tout en nous efforçant de lui donner une extension plus grande, nous avons tenu cependant à n'opérer encore que dans des limites assez restreintes, de façon à réaliser avec plus de sûreté le développement méthodique de nos moyens d'action, très faibles encore en ce qui concerne les moyens pécuniaires.

Actuellement (fin janvier 1927), les vaccinations par le BCG se font systématiquement dans les milieux suivants :

1^o Dans deux arrondissements choisis parmi les plus pauvres de Bucarest (arrondissements de Teiu et de Pantelimon). Là les deux médecins communaux (Dr Alexandresco et Dr Nicolaesco) ont bien voulu se charger du service. Le personnel sanitaire adjoint (agents sanitaires et sages-femmes communales) sont chargés, sous le contrôle des médecins communaux, de remplir les fiches individuelles de chaque nouveau-né vacciné et de contrôler plusieurs fois par an leur état de santé. Jusqu'ici on n'a guère trouvé que dans une proportion très faible (2 p. 100) d'opposition sous la forme de refus de vaccination de la part de la famille;

2^o La clinique obstétricale de la Faculté de Médecine de Bucarest (prof. Gheorghiu);

3^o Deux petites Maternités communales (Dr Bogdanovici et Dr Scupiewsky);

4^o La Maternité de la Société de bienfaisance « Principele Mircea » (Dr Burileanu);

5^o La crèche Sainte-Catherine (Dr Poloni).

De plus les familles de tuberculeux assistées dans les dispensaires des deux Sociétés antituberculeuses (Société de prophylaxie contre la tuberculose et Société pour combattre la tuberculose chez les enfants) sont visitées systématiquement par le chef d'une équipe spéciale (Dr Veber), assisté de 3 infirmières-visiteuses, dans le but de propager l'idée de la vaccination antituberculeuse dans ces familles et de vacciner à leur naissance tous les enfants qui leur appartiennent. Partout, jusqu'ici, l'idée de la vaccination préventive a été acceptée sans difficulté. Nous tenons à noter que, toujours et partout, nous avons tenu à renseigner exactement les parents sur la nature de l'opération et que nulle part l'on n'a hésité à prononcer le mot de tuberculose.



Des fiches spéciales sont établies pour chacun des petits vaccinés. La surveillance ultérieure des vaccinés est pratiquée dans les deux arrondissements cités plus haut par le personnel sanitaire de ces arrondissements; pour tout le reste (à Bucarest) par le Dr Veber et son équipe.

Le vaccin est fourni gratuitement par l'Institut du prof. Cantacuzène. Toutes les vaccinations sont également gratuites.

Le prof. Cantacuzène organise et dirige l'ensemble de ces opérations.

Jusqu'ici il a été vacciné à Bucarest 938 enfants. Absolument aucun accident immédiat ou tardif n'a été noté à la suite de ces vaccinations.

Sur 578 cas, dont on a pu jusqu'ici relever l'observation complète, il y a eu au cours d'une année environ 21 morts, dont 18 à la suite de gastro-entérite saisonnière, 2 ictères (probablement héréro-syphilis), et 1 cas de broncho-pneumonie non tuberculeuse. Aucun cas de méningite n'a été signalé. Dans deux familles appartenant à la clientèle privée, les enfants vaccinés par voie buccale ont été revaccinés au bout d'un an par la même voie. Dans ces deux familles (dans chacune desquelles les parents étaient tuberculeux), les enfants nés antérieurement à la pratique de la vaccination étaient morts de méningite tuberculeuse. Seuls les 2 enfants vaccinés ont survécu; ils sont aujourd'hui en état florissant.

Jusqu'ici les vaccinations n'ont été appliquées qu'à Bucarest, sauf quelques cas appartenant à la clientèle privée de province.

Tout récemment, le Service de puériculture de la clinique infantile de Cluj (prof. Gane) s'est adressé à notre Institut pour des envois systématiques de vaccin (20 enfants par semaine).

Le prof. M. Ciuca à Jassy, le Dr Laugier à Craiova, sont en train d'organiser dans chacune de ces villes des vaccinations méthodiques.

* * *

Une série de conférences destinées à propager la méthode ont été faites à Bucarest, à Jassy, et à Galatz par le prof. Cantacuzène, prof. Manicatide, Dr Alexandresco.

Des articles de vulgarisation dans la presse, écrits par le Dr Irimescu et par le Dr Veber, ont provoqué, de la part du public de province, de nombreuses demandes explicatives par lettres, prouvant à quel point la question semble être accueillie par le public. Une brochure de vulgarisation est en préparation, que les officiers de l'état civil seront chargés de remettre aux nouveaux époux après la cérémonie du mariage civil.

**PREMIERS DOCUMENTS
CONCERNANT LA PRÉMUNITION ANTITUBERCULEUSE
DES NOUVEAU-NÉS PAR LE VACCIN BCG
RECUUEILLIS A ATHÈNES**

par le Dr GEORGES BLANC,
Directeur de l'Institut Pasteur Hellénique.

Le professeur Calmette ayant bien voulu me charger d'appliquer en Grèce sa méthode de vaccination antituberculeuse des nouveau-nés, j'ai préparé suivant sa technique (1) le vaccin buccal, que j'ai administré en me conformant aux indications prescrites. C'est dire que j'ai systématiquement refusé de fournir le vaccin lorsqu'il m'était impossible de savoir comment il serait administré et, en particulier, s'il serait pris dans les délais voulus. C'est pour cela que j'ai dû limiter mes essais à la seule ville d'Athènes. Je n'aurais d'ailleurs pu recueillir que de bien rares et bien incomplets renseignements si je n'avais trouvé, en M^{me} H. Vassilopoulo, de la Croix-Rouge hellénique, une collaboratrice aussi compétente que profondément dévouée. C'est elle qui a fait prendre le vaccin aux enfants, a su convaincre, parfois non sans peine, les parents de l'intérêt de la vaccination, qui a visité les familles pour suivre les nouveau-nés et noter tous les détails intéressant la santé des enfants et de leurs parents. C'est le résultat de son travail que je présente ici (2).

(1) Les premières cultures de la souche BCG bien que placées à l'étuve à 38° et faites sur pomme de terre additionnée de bouillon de veau glycériné à 5 p. 100 ont été difficiles. Peut-être le bouillon de veau en est-il la cause, car en Grèce il est pratiquement impossible de se procurer de la viande de veau de lait. Peut-être faut-il incriminer les pommes de terre? Quoi qu'il en soit, après un certain nombre de passages, la souche a paru s'adapter à ses nouvelles conditions et les cultures se font à l'heure actuelle très régulièrement.

(2) Nous devons remercier le professeur Petsalis, qui dirige la maternité de l'Université et nous a ouvert son service, et le Dr Hitzanides, qui dirige la maternité de l'hôpital des réfugiés, ainsi que le Dr Voudouris et les autres médecins de l'hôpital des réfugiés.

Nous avons choisi, comme milieu de vaccination, le milieu des réfugiés. Placés dans des conditions matérielles et hygiéniques le plus souvent mauvaises, ces nouveau-nés se prêtaient particulièrement à une expérience suivie. On verra que ces conditions défavorables n'ont pas empêché que les résultats constatés jusqu'à présent n'apparaissent comme excellents.

Nous avons commencé, avec M^{me} Vassilopoulo, nos essais de vaccination d'une façon systématique à partir du 14 avril 1925. Dans ce premier exposé nous donnerons les résultats constatés après un an, c'est-à-dire après le 14 avril 1926. Depuis cette date nous avons continué à suivre les enfants déjà vaccinés et nous en avons vacciné un grand nombre d'autres. Il nous suffira, pour l'instant, de dire que nos récentes constatations concordent avec celles que nous donnons ici.

Du 14 avril 1925 au 14 avril 1926, nous avons vacciné cent trente-six (136) nouveau-nés. Sur ce nombre, trente-six ont échappé à notre enquête parce que leurs parents nous ont donné de fausses adresses ou ont changé de domicile sans nous faire part de leur nouvelle adresse. Vingt-deux sont partis d'Athènes et quatre sont morts.

De broncho-pneumonie	4
D'enterite	1
De diarrhée infantile	2

Nous avons pu, par contre, suivre de très près les quatre-vingts qui restent.

Aucun cas de tuberculose n'a été constaté.

De ces quatre-vingts enfants, neuf ont été en contact permanent avec des parents tuberculeux. Cela n'implique pas, bien entendu, que les autres sont restés à l'abri de tout contagé, mais nous n'avons pas constaté de tuberculose dans leur entourage familial.

Les enfants vivant au contact des tuberculeux se répartissent de la façon suivante :

En contact avec la mère bacillifère	3
En contact avec le père bacillifère	3
En contact avec collatéraux bacillifères	1
En contact avec la mère, ancienne tuberculeuse mais paraissant guérie	1
En contact avec la mère tuberculeuse, mais sans lésions ouvertes	1

Voici les observations succinctes de quelques-uns de ces nouveau-nés vaccinés et suivis pendant un an.

Obs. I. — D. St. Habite le quartier des réfugiés dit quartier « Lord Byron ». Né le 24 avril 1925 à la maternité de l'Université.

Vacciné les 1^{er}, 3 et 5 mai.

Son père est tuberculeux bacillifère. Sa mère a de l'adénopathie trachéo-bronchique.

L'enfant a eu la grippe au mois de février et au mois d'avril 1926.

L'état actuel de l'enfant est excellent.

Obs. II. — Kessissoglou Stavroula. Habite rue Messogiou.

Née le 22 juin 1925 à la maternité de l'hôpital des réfugiés.

Vaccinée les 26, 28 et 30 du même mois.

Bronchite en janvier 1926. Croissance normale.

Etat actuel excellent.

Obs. III. — Fountoukis. Habite le quartier d'Ambélokipi.

Né le 24 juillet 1925 à la maternité de l'hôpital des réfugiés.

Vacciné les 29 et 31 du même mois et le 2 août.

L'enfant a été nourri au sein pendant six mois.

Il a eu la grippe en novembre.

Son état de santé actuel est excellent.

Obs. IV. — Had. Maritza.

Née le 1^{er} août 1925 à la maternité de l'Université.

Vaccinée les 14, 16 et 18 du même mois.

Sa mère, très fatiguée et, actuellement, suivie médicalement, est très suspecte de tuberculose.

L'état de l'enfant est actuellement excellent.

Obs. V. — M. Eutichia.

Née le 18 août 1925 à l'hôpital des réfugiés.

Vaccinée les 14, 16 et 18 août 1925.

L'enfant a une hernie ombilicale; elle a eu de l'otite en février, de la bronchite en mars.

San état actuel est excellent.

Son père, tuberculeux bacillifère, n'a pu être envoyé au sanatorium de Sotiria que le 1^{er} mars 1926. Il y est mort le même mois.

L'enfant est donc restée trois mois et demi en contact avec son père. Elle occupait la même chambre que lui.

Obs. VI. — Nic. Anastase.

Né le 31 août 1925.

Vacciné les 4, 6 et 8 septembre 1925.

A eu la grippe en décembre 1925. En février 1926 une pneumonie accompagnée d'un peu de méningisme. L'enfant a guéri parfaitement et se trouve actuellement en excellente santé.

Sa mère est tuberculeuse bacillifère. Son père est également tuberculeux. Il a une sœur qui a de l'adénite cervicale tuberculeuse. A noter que l'enfant a été nourri au lait de vache.

Obs. VII. — A. Hermione. Habite le quartier Coundouriotis.
Née le 7 septembre 1925 à l'hôpital des réfugiés.

Vaccinée les 10, 12 et 14 septembre.

A eu la grippe en février.

Sa croissance est normale et son état actuel excellent.

Son père est tuberculeux (pleurésie) et son frère, âgé de deux ans, souffre de bronchite chronique très suspecte.

Obs. VIII. — Bakirtzoglou (Glycérie).

Née le 25 septembre 1925.

Vaccinée le 28 et le 30 septembre et le 2 octobre.

En février, l'enfant a une broncho-pneumonie grippale avec méningisme. L'examen du liquide céphalo-rachidien est négatif, tant au point de vue bacillaire qu'au point de vue spécifique (Bordet-Wassermann négatif); même résultat négatif pour Σ avec le sang de la mère et celui de l'enfant.

La mère, après une bronchite, garde une toux chronique. Ses sommets sont suspects, mais l'examen des crachats ne révèle pas de bacilles tuberculeux.

L'enfant, actuellement, est peu développé, mais ne présente aucun symptôme caractéristique d'affection bacillaire ou spécifique.

Obs. IX. — Bagiati (Nicolas).

Né le 18 octobre 1925 à l'hôpital des réfugiés.

Vacciné les 21, 23 et 25 octobre.

Père spécifique.

A une bronchite en octobre.

Actuellement, état excellent.

Obs. X. — Papaconstantinou. Habite le quartier d'Ambélokipi.

Né le 11 novembre à l'hôpital des réfugiés.

Vacciné les 15, 17 et 19 du même mois.

Très bon état de santé.

Obs. XI. — Anna X...

Née le 9 décembre 1925.

Vaccinée les 13, 17 et 19 décembre.

A fait une broncho-pneumonie en février 1926. Guérison complète.

Etat actuel excellent.

La mère est tuberculeuse, a de fréquentes hémoptysies. Une jeune sœur (non vaccinée) âgée de quinze mois vient d'être reconnue tuberculeuse.

Obs. XII. — Eleuthère X...

Né le 17 décembre 1925 à l'hôpital des réfugiés.

Vacciné les 19, 21 et 23 décembre.

Broncho-pneumonie en février.

Guérison et état actuel excellent.

Son père est tuberculeux avancé, il est soigné par sa femme qui a gardé le bébé près d'elle.

Obs. XIII. — Michailov. Habite Kaisariani.

Née le 11 février 1926 à l'hôpital des réfugiés.

Vaccinée les 15, 17, 19 février.

Etat de santé actuel excellent.

Sa mère était tuberculeuse avant son mariage. Elle est restée deux ans au sanatorium d'Asvestochori en Macédoine, d'où elle est sortie guérie. Elle nourrit son enfant avec une alimentation mixte composée pour moitié de lait de conserve.

Oss. XIV. — Antoniadou.

Né le 6 avril 1926 à l'hôpital des réfugiés.

Vacciné les 9, 11 et 13 avril.

Etat actuel excellent.

L'enfant est en contact constant avec sa tante qui est tuberculeuse.

Bien que peu nombreuses encore et ne portant que sur un laps de temps assez court, les constatations que nous avons faites sont encourageantes. Comme nous l'avons déjà dit, le milieu dans lequel nous avons fait nos essais de prémunition est un milieu largement ouvert à la contamination, qu'elle vienne de la famille ou de l'entourage. Les enfants, souvent mal nourris et mal soignés, offrent un terrain favorable sur lequel l'infection doit évoluer vite. Or, après un an d'observation, nous n'avons pas constaté un seul cas de tuberculose. Il semble difficile de ne pas attribuer à la vaccination l'existence de cette remarquable immunité.

LA VACCINATION ANTITUBERCULEUSE PAR LE BCG EN ALGÉRIE (1924-1926)

par H. ROUGEBIEF.

(*Institut Pasteur d'Algérie.*)

Le nombre des enfants prémunis avec le vaccin BCG délivré gratuitement par l'Institut Pasteur d'Algérie a été de :

12 en 1924 (du 8 novembre au 31 décembre),

102 en 1925,

509 en 1926, plus 39 revaccinations d'enfants vaccinés depuis plus d'un an.

Dans aucun cas il n'a été signalé que l'ingestion du BCG ait provoqué le moindre incident.

Sur 413 enfants prémunis depuis plus d'un an, 60 ont été régulièrement suivis. Aucun n'est mort de maladie présumée tuberculeuse. 12 ont succombé à des maladies diverses, non tuberculeuses.

22 de ces enfants vaccinés ont vécu en contact tuberculeux. Parmi eux, 2 sont décédés : 1 de gastro-entérite à trois mois, 1 de broncho-pneumonie sans lésion tuberculeuse et avec otite double, à dix mois.

Nous citons ici, à titre d'exemple, quelques fiches relatives à des enfants manifestement exposés à des contaminations graves.

Enfant J. R. — Seize mois, Croissance normale. Bonne santé; a été en contact, pendant un an, avec son père bacillifère. Le père et la mère de cet enfant sont décédés de tuberculose pulmonaire confirmée (Dr Argenson, dispensaire d'Alger).

Enfant L. P. — Quatorze mois. Etat très satisfaisant. Est resté depuis sa naissance en contact avec sa mère, atteinte de tuberculose pulmonaire confirmée jusqu'au décès de cette dernière, survenu cinq mois après la naissance de l'enfant (Dr Argenson, dispensaire d'Alger).

Enfant F. F. — Treize mois. Etat très satisfaisant. En contact avec mère atteinte de tuberculose pulmonaire ouverte. Un frère est décédé de tubercu-

lose à cinq mois. Frères et sœurs présentent de l'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse (Dr *Piquet*, dispensaire de Constantine).

Enfant B. Y. — Dix-neuf mois. Etat très satisfaisant. Elevé en contact avec père et mère tuberculeux pulmonaires bacillifères. Une tante et deux frères tuberculeux ganglionnaires et pulmonaires (Dr *Piquet*, dispensaire de Constantine).

Enfant M. E. — Un an. Etat très satisfaisant. Croissance normale. Aucun symptôme de contamination. A été nourrie par sa mère tuberculeuse, morte neuf mois après la naissance de l'enfant qui reste en contact avec son grand-père et sa tante atteints de tuberculose pulmonaire ouverte. Le père est très suspect de tuberculose pulmonaire (Dr *Piquet*, dispensaire de Constantine).

LE VACCIN BCG EN INDOCHINE

Note de M. le Dr NOËL BERNARD,
Directeur des Instituts Pasteur d'Indochine.

Le vaccin BCG est régulièrement utilisé à l'heure actuelle en Cochinchine, au Cambodge, au Tonkin et ne tardera pas à être employé en Annam.

C'est en décembre 1924 que les premiers essais ont été effectués à Saïgon, dans des conditions d'observation rigoureuse, de façon à convaincre les milieux indigènes de l'innocuité de ce procédé de vaccination antituberculeuse en même temps que de son importance prophylactique. Avec l'appui de la direction du Service de Santé et des médecins de tous les services, le laboratoire d'étude de la tuberculose qui fonctionne à l'Institut Pasteur de Saïgon depuis 1922 et le Comité d'étude de la tuberculose indigène de Cholon étaient bien placés pour faire cette éducation première de la population annamite. Le vaccin fut accepté sans difficulté et, les nouveaux n'ayant présenté aucun accident, la généralisation de la méthode ne rencontra pas d'obstacle; en Cochinchine et au Cambodge en 1925, au Tonkin en 1926.

Le vaccin BCG est fourni gratuitement par les Instituts Pasteur de Saïgon (pour la Cochinchine et le Cambodge) et de Hanoï (pour le Tonkin), qui entretiennent les cultures envoyées de Paris par le laboratoire du professeur A. Calmette. Les ampoules sont délivrées quotidiennement aux destinataires les plus proches, une fois par semaine dans les postes plus éloignés, où elles sont conservées en glacière. Toute ampoule non utilisée dans les huit jours qui suivent la préparation est rejetée. Les médecins reçoivent, en même temps que le vaccin, des instructions précises sur le mode d'emploi, et des fiches pour l'inscription des vaccinés.

L'Institut Pasteur de Saïgon a délivré :

1° En 1925, 26.540 ampoules pour 6.315 vaccinations, dont 2.169 à l'Hôpital-Maternité de Cholon, 764 dans les maternités

privées, 2.933 dans les 20 provinces de Cochinchine, 347 à la Maternité Roume, de Pnom-penh (Cambodge) ;

2^e En 1926, 52.000 ampoules, soit deux fois plus qu'au cours de la première année.

L'Institut Pasteur de Hanoï, créé en janvier 1926, a fourni pour les premiers mois de son fonctionnement 3.000 ampoules.

En Indochine, la vaccination a donc été pratiquée sur un total, en chiffres ronds, de 20.000 enfants. On n'a jamais eu à enregistrer le plus minime incident du côté de l'enfant, la moindre protestation de la part des familles.

Les dossiers, constitués dans chaque centre de vaccination, donneront le moyen de suivre le plus grand nombre des enfants vaccinés. Le développement des organismes de défense sociale contre la tuberculose ne tardera pas à permettre de suivre très exactement le résultat de la vaccination dans les familles tuberculeuses.

Tous les milieux indigènes éclairés suivent avec le plus vif intérêt ces premiers essais de prémunition des nouveau-nés au sein d'une population dont l'index tuberculeux est, dans les villes, de 67 p. 100.

**NOTE SUR L'INNOCUITÉ DU BCG POUR LE COBAYE
ET SUR SON ÉLIMINATION PAR LE TUBE DIGESTIF
APRÈS ABSORPTION PAR VOIE BUCCALE**

par REMLINGER et BAILLY.

(Institut Pasteur de Tanger.)

Au cours de nos expériences, le BCG s'est surtout fait remarquer par son innocuité presque absolue pour le cobaye. Près de 200 animaux ont été inoculés avec ce bacille, aucun d'eux n'a succombé à une infection générale par ce microbe et aucune lésion tuberculeuse pouvant être rapportée à son action n'a été observée. Les modes d'introduction dans l'organisme ont cependant été multipliés : injections sous-cutanée, intradermique, application sur la peau rasée; les doses les plus diverses ont été employées, depuis les plus faibles (10 milligrammes), jusqu'aux poids énormes de 50 centigrammes et même 1 gramme. L'ensemble de nos expériences témoigne donc en faveur de la résistance du cobaye au BCG, mais trois exemples choisis parmi celles-ci paraissent plus particulièrement démonstratifs, en raison de la diversité des modes d'inoculation et de la longue durée de l'observation des animaux.

1^o — INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE DOSES UNIQUES.

Huit cobayes adultes, en bon état, d'un poids moyen de 785 grammes, sont inoculés le 27 juin 1925 dans le tissu conjonctif de la région du flanc avec les doses suivantes de BCG émulsionnées dans 2 cent. cubes de sérum physiologique : 5, 6, 7, 8, 9 centigrammes, 1 gramme et 1 gramme. Pendant les quinze jours qui suivent l'inoculation, il se développe un abcès dont le volume varie de la dimension d'une noisette à celle d'une noix. Ces abcès sont les uns simples, les autres multiloculaires ou en forme de bissac. Ils s'accompagnent de

tuméfaction ganglionnaire précrurale. Par ponction il s'écoule un pus qui, examiné au microscope, se montre formé de débris microbiens et cellulaires dans un liquide aqueux, sans phagocytose. Un seul de ces abcès, déterminé par 8 centigrammes de BCG, s'est compliqué de péritonite par nécrose de la paroi abdominale et amena la mort quatre-vingt-douze jours après l'inoculation. La péritonite était nettement localisée, grâce à des adhérences de l'épiploon. Il n'existe aucunе lésion tuberculeuse des organes, ni des ganglions. Tous les autres abcès guérissent sans complication, après ponction au bistouri. On observe seulement à leur place de petites indurations qui, elles-mêmes, finissent par se résorber en même temps que les tuméfactions ganglionnaires.

Parmi les 7 autres cobayes, 2 ont succombé : l'un, inoculé avec 7 centigrammes de BCG, est mort le quatre-vingt-deuxième jour d'un accident de parturition ; l'autre, inoculé avec 4 grammes, est mort le trentième jour. Aucun d'eux ne présentait de lésion suspecte des organes ni des ganglions. 5 autres cobayes sont encore bien vivants et bien portants, après dix-neuf mois d'observation. Ils ont reçu respectivement 5, 6, 7, 8, 9 centigrammes de BCG.

2^e INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE 5 DOSES DE 2 CENTIGRAMMES.

Du 20 au 28 juin 1925, 7 cobayes ont reçu, à quarante-huit heures d'intervalle, 5 doses de 2 centigrammes de BCG chacun, en injection sous-cutanée.

Le 28 janvier 1927, après dix-neuf mois d'observation, 6 d'entre eux sont parfaitement portants. 4 ont succombé le troisième, le quatrième, le cinquième et le huitième mois. La mort était due à des infections intestinales ou puerpérales. Aucun des 4 cobayes ne présentait de lésion tuberculeuse.

3^e INGESTION DE DOSES CROISSANTES DE BCG.

En août et septembre 1925, 20 cobayes à la mamelle ont reçu par la bouche, à la pipette, les doses respectives suivantes émulsionnées dans du lait : 1, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 6, 7, 7, 7, 8, 8, 9, 10, 20, 40, 50, 60, 80 centigrammes.

En janvier 1927, après dix mois d'observation, 11 d'entre eux sont vivants et bien portants. Ils avaient respectivement ingéré les quantités suivantes de BCG : 1, 2, 3, 4, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 60 centigrammes. Les 9 autres ont succombé à des infections diverses ou ont été sacrifiés du cinquième au douzième mois : aucun d'eux, à l'autopsie, ne présentait la moindre lésion tuberculeuse.

* * *

LE BCG ABSORBÉ PAR VOIE BUCCALE EST-IL ÉLIMINÉ PAR LES FÈCES, ET COMMENT?

Chez les jeunes cobayes ayant ingéré, âgés de moins de dix jours, des quantités de BCG variant de 1 centigramme à 1 gramme *en une seule fois*, nous avons recherché les dates d'apparition et de disparition des bacilles acido-résistants dans les selles.

Des frottis étaient effectués avec les matières fécales recueillies chaque jour. Ils étaient traités par la méthode de Ziehl. Les bacilles acido-résistants sont apparus dans les déjections du deuxième au dixième jour après le repas microbien. Ils ont disparu du sixième au dix-septième jour.

* * *

LES COBAYES AYANT INGÉRÉ DU BCG RÉAGISSENT-ILS A L'INTRADERMO-TUBERCULINATION?

Les réactions à la tuberculine par voie intradermique ont été recherchées sur les jeunes cobayes ayant ingéré, âgés de moins de dix jours, de 1 centigramme à 1 gramme de BCG. L'épreuve était effectuée par inoculation d'une goutte de tuberculine pour intradermo-réaction (de l'Institut Pasteur de Paris) dans l'épaisseur du derme de la face externe de la région plantaire. Ces recherches n'ont donné que des résultats négatifs. Aucune réaction n'a été constatée trente, quarante, quarante-trois et soixante-quatorze jours après l'ingestion du BCG.

EFFETS DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES MASSIVES DE BACILLE BILIÉ (BCG)

par E. COULAUD.

Quand on injecte sous la peau d'un cobaye une certaine quantité de bacilles biliés (BCG) on observe dans les jours suivants au point d'inoculation une tuméfaction qui disparaît au bout de quelques jours.

Si la dose injectée atteint ou dépasse 5 milligrammes, un petit abcès se produit qui s'ouvre à la peau, s'évacue et guérit rapidement (1).

Les ganglions correspondant au point d'injection sont parfois le siège d'une tuméfaction passagère, mais, à la coupe, ils ne présentent jamais aucun point caséux.

L'injection intraveineuse massive de BCG ne donne, dans la grande majorité des cas, lieu à aucune lésion macroscopique, mais il était intéressant de pratiquer des examens histologiques pour étudier les divers organes des animaux inoculés.

D'une part, cette étude permet de constater une fois de plus l'innocuité du BCG.

D'autre part, elle permet de préciser quelques faits concernant la régression des lésions tuberculeuses.

Des doses de 5, 10 et 15 milligrammes de BCG émulsionnés dans l'eau physiologique ont été injectées dans la veine de plusieurs séries de lapins adultes. Avec 5 et 10 milligrammes les lésions se sont montrées variables d'un animal à l'autre et toujours assez discrètes ; aussi notre étude a-t-elle porté particulièrement sur une série d'animaux ayant reçu dans la veine 15 milligrammes de BCG. Avec cette dose, véritablement massive (elle correspond à 600 millions de bacilles), les lésions observées sont apparues constantes et d'égale importance.

(1) A. CALMETTE, A. BOQUET et L. NÈGRE, Contribution à l'étude du bacille tuberculeux bilieux. Ces *Annales*, 35, septembre 1921, p. 501.

Les animaux, qui supportent d'ailleurs fort bien une telle dose, ont été sacrifiés à des dates régulières afin d'étudier, sur pièces correctement fixées (Bouin), les diverses modifications dues à la présence du BCG dans l'organisme.

Voici, brièvement résumé, le résultat de nos observations au niveau des divers organes :

POUmons.

Vingt quatre heures après l'inoculation, l'aspect du parenchyme pulmonaire est déjà modifié : en quelques rares points, les travées alvéolaires paraissent légèrement œdématisées ; dans ces zones on observe un nombre anormal de lymphocytes, de grands mononucléaires et d'assez nombreux polynucléaires qui, parfois, sont groupés en amas ; et déjà à ce niveau on observe des lésions d'alvélite, un tiers ou la moitié d'un alvéole étant occupé par de grands mononucléaires, de très rares polynucléaires et des macrophages (planche III, fig. 1 et 2).

La simultanéité des lésions de la trame et des lésions d'alvélite montre ce qu'a d'artificiel la doctrine qui oppose les unes aux autres.

Nulle part d'ailleurs, au bout de vingt-quatre heures, on n'observe de follicules réellement constitués.

Au bout de neuf à dix jours les poumons sont criblés de follicules : les uns sont constitués seulement de cellules épithélioïdes, les autres comprennent des cellules épithélioïdes entourées d'une couronne de lymphocytes ; ces follicules occupent les alvéoles pulmonaires, et souvent leurs dimensions n'excèdent pas un seul alvéole. En un point, quelquefois en plusieurs, on observe un contact intime entre l'amas de cellules épithélioïdes et la paroi alvéolaire où se trouve une zone infiltrée [infiltration leucocytaire] (fig. 3 et 4).

Exceptionnellement les follicules sont constitués par un amas de cellules épithélioïdes occupant deux, parfois même trois alvéoles. Inutile de dire qu'on peut à volonté obtenir des follicules plus ou moins importants selon que l'émulsion de bacilles qui a été injectée dans la veine du lapin est plus ou moins homogène. Lorsque les follicules obtenus se composent d'amas de cellules épithélioïdes occupant deux ou trois alvéoles,

les cloisons interalvéolaires sont très difficiles à reconnaître sans coloration élective des fibres élastiques (orcéine).

Ce qui frappe immédiatement quand on compare l'aspect de ces lésions avec celles que l'on observe dans les inoculations par bacilles virulents, c'est la grande rareté des cellules géantes. On n'en voit que quelques-unes sur une coupe intéressant la totalité du poumon. Ces cellules géantes sont de petit modèle, comportant de deux à cinq noyaux.

Il existe des embolies dans des vaisseaux de très petit calibre, embolies à polynucléaires et à grands mononucléaires. D'autres embolies plus importantes s'observent dans quelques veines et les vaisseaux, dans ce cas, paraissent complètement oblitérés par un amas de cellules épithélioïdes.

La coloration de Ziehl permet de découvrir de rares bacilles au niveau de tous les follicles.

Du dixième au vingtième jour, les modifications précédemment décrites demeurent à peu près semblables. Deux nouveaux faits sont à noter :

La tuméfaction des nodules lymphoïdes péri-bronchiques; l'augmentation de volume de ces nodules est très nette, mais on ne constate pas à leur niveau la moindre lésion spécifique.

Dans la zone sous-pleurale un certain nombre d'alvéoles sont pleins de cellules arrondies à noyau polaire, les cloisons interalvéolaires à ce niveau semblent normales.

Le nombre des cellules géantes de petite dimension paraît augmenter.

En aucun point il n'existe la moindre caséification.

Du vingtième au quarantième jour, on note, dans les poumons, deux types de lésion : des follicules, composés surtout de cellules épithélioïdes et formant le contenu d'un ou plusieurs alvéoles (fig. 5) et des îlots lymphocytaires comportant sur la coupe de 20 à 40 lymphocytes (fig. 6). Ces îlots font saillie dans des alvéoles sains. Les polynucléaires apparaissent de plus en plus rares ; les cellules géantes sont également peu nombreuses. Mais cependant on observe dans certaines cavités alvéolaires, à paroi redevenue saine, cinq ou six cellules géantes possédant de trois à dix noyaux et occupant à elles seules la totalité de la cavité alvéolaire. Dans ces alvéoles on ne voit plus la moindre cellule épithélioïde ni le moindre lym-

phocyte. Ce sont les cellules épithélioïdes qui se sont fusionnées et se sont muées aussi en cellules géantes.

La tuméfaction des nodules lymphoïdes péri-bronchiques a augmenté considérablement et, au niveau de certaines bronches, constitue autour d'elles un véritable manchon inflammatoire.

Du quarantième au centième jour, on assiste à une régression marquée des lésions; le nombre des follicules est trois fois moindre qu'au cours de la période précédente.

Certains follicules, d'ailleurs, demeurent absolument semblables aux follicules datant de vingt à quarante jours.

Autour des bronches, la réaction lymphocytaire est plus importante encore, et, au milieu des lymphocytes, on observe quelques cellules épithélioïdes.

Dans la zone sous-pleurale, on observe de petits foyers qui, à l'aspect microscopique, se présentent sous la forme de placard blanchâtre. A la coupe, on se rend compte qu'il ne s'agit pas de tuberculose, mais d'une *infiltration sous-corticale*.

L'aspect histologique de ces lésions est tout à fait particulier. Les cloisons interalvéolaires paraissent saines, mais les cavités alvéolaires sont pleines de cellules ovalaires à noyaux polaires. Il s'agit là de lésions d'*alvéolite desquamative* [*pneumonie blanche*] (fig. 7 et 8).

Du centième au cent quarantième jour, on assiste à une raréfaction de plus en plus nette des follicules et, au microscope, on parcourt parfois plusieurs champs sans découvrir rien d'anormal.

Il existe encore quelques follicules occupant les cavités alvéolaires. Dans certains cas, les cellules épithélioïdes ont fait place à des cellules géantes de plus grande dimension; certaines possèdent une vingtaine de noyaux et deux ou trois d'entre elles suffisent à occuper la totalité de l'alvéole.

Dans la plupart des follicules, réduits d'ailleurs aux cellules épithélioïdes, l'amas que constituent ces cellules est groupé au centre de l'alvéole et, en de nombreux points, semble avoir perdu contact avec la paroi alvéolaire.

Si l'émulsion de bacilles était peu homogène, et qu'on ait observé des follicules tuberculeux intéressant un groupe d'alvéoles, on voit se nécroser, pour s'éliminer avec les débris

des cellules épithélioïdes, quelques parois interalvéolaires.

L'infiltration péri-bronchique est en voie de régression. On n'observe plus de cellules épithélioïdes, mais seulement une importante réaction lymphocytaire.

Au deux centième jour, il ne reste presque plus rien des modifications précédemment décrites; des tranches entières de poumon sont absolument normales, les cloisons alvéolaires sont rigoureusement normales, semblables à celles des lapins sains.

Si l'émulsion injectée a été volontairement préparée peu homogène, tout au plus peut-on noter la disparition de quelques cloisons alvéolaires : donc l'amorce de lésions d'emphysème (fig. 9).

Si l'émulsion, au contraire, a été assez homogène, on ne note aucune modification du côté des cloisons alvéolaires. La trame élastique elle-même se retrouve normale.

On constate seulement une légère augmentation de volume des nodules lymphoïdes juxta-bronchiques (fig. 10) et, très rares, deux à trois par préparation intéressant la totalité du poumon, des cellules géantes énormes (fig. 11) occupant tout un alvéole et contenant un nombre considérable de noyaux.

Ces cellules géantes, entourées d'un petit anneau fibreux (fig. 12), sont le dernier témoin de l'infection massive par le BCG.

En somme, *en deux cents jours environ, on a vu se constituer, puis régresser et guérir une véritable granulie pulmonaire n'ayant, en aucun point, à aucun moment, abouti à une caséification.*

Au cours de cette granulie, les bacilles colorables ont été de plus en plus rares au fur et à mesure qu'on s'éloignait du jour de l'inoculation. Ils sont devenus introuvables à partir du cent cinquantième jour.

Les follicules se sont constitués dès les premiers jours, plus lentement cependant que lorsqu'on injecte aux animaux des bacilles virulents. La production de cette granulie « au ralenti » nous a permis de faire des constatations intéressantes :

La participation des alvéoles au processus est précoce. On la saisit au bout de vingt-quatre heures, et les théories qui opposent, dans la granulie, les lésions de la trame aux lésions

alvéolaires, nous paraissent à réviser. Fait important : dans nos expériences, qui montrent cette *précocité de l'alvélite*, les animaux ont reçu les 15 milligrammes de BCG en *injection intraveineuse*.

Des lésions d'alvélite sans éléments giganto-cellulaires, sans édifications de tubercules typiques coïncident toujours avec des follicules tuberculeux d'aspect classique. Si l'on adopte la nomenclature des auteurs de langue allemande, nous dirons donc qu'il ne s'agit ici *ni de granulie exsudative, ni de granulie productive*, mais de *formes mixtes* et cette observation démontre une fois de plus le caractère théorique de la classification d'Aschof.

Le fait le plus curieux est incontestablement la guérison avec *restitutio ad integrum* d'une granulie pulmonaire de l'importance de celles que nous avons réalisées. Pas la moindre travée scléreuse, pas même une altération notable du tissu élastique. Rien, à l'examen le plus minutieux, ne permet de différencier le poumon d'un lapin sain et le poumon d'un lapin ayant reçu dans la veine, un an auparavant, 15 milligrammes de BCG. Nous pensons que cette guérison histologique des lésions ne s'explique que par leur localisation intra-alvéolaire.

C'est, en effet, *dans les alvéoles que s'édifient les follicules*; les parois interalvéolaires, qui ont été gravement atteintes et se sont trouvées au milieu de follicules d'une certaine dimension, sont éliminées, lors de la guérison, avec le contenu des alvéoles.

En injectant dans la veine des bacilles morts, on observe également la nécrose et l'élimination de quelques parois inter-alvéolaires (1).

La tuméfaction des nodules lymphoïdes juxta-bronchiques est un fait intéressant à signaler. Ces nodules augmentent considérablement de volume du dixième au vingtième jour, mais ce n'est que du quarantième au centième jour qu'on observe l'apparition de rares cellules épithélioïdes qui disparaissent d'ailleurs rapidement. On n'observe pas de follicules nets. Ce

(1) E. COULAUD, Infection et réinfection par les bacilles morts chez le lapin. *Revue de la Tuberculose*, n° 3, juin 1924, p. 417.

fait rappelle ce qui se produit dans les inoculations sous-cutanées de BCG chez le cobaye : simple *tuméfaction temporaire* des ganglions lymphatiques correspondant au territoire infecté.

Les lésions granuliques obtenues avec le BCG (15 milligrammes par voie intraveineuse) sont comparables à celles qu'on observe en injectant dans la veine une émulsion de bacilles morts (40 milligrammes).

Par contre, une injection de 1 milligramme de bacilles virulents se présente très différemment :

Les cellules géantes sont très précoces. On en observe une grande quantité, dès le quatrième ou cinquième jour, dans les lésions granuliques.

Mais, ce qui frappe surtout, c'est la confluence de ces lésions qui s'étendent d'alvéole en alvéole et aboutissent à la formation de tubercules importants qui se caséifient si l'animal résiste plus de quinze à dix-huit jours, ce qui est l'exception. Il meurt en effet dans ce délai, après deux ou trois jours d'asphyxie progressive.

Dans l'étude des lésions pulmonaires consécutives aux injections massives de BCG, on peut rencontrer des difficultés réelles du fait d'infections intercurrentes : broncho-pneumonies banales, épidémiques, extrêmement fréquentes chez le lapin.

Il ne s'agit presque jamais d'un animal isolé, mais de tous les animaux d'une expérience qui succombent quelques jours après l'inoculation intraveineuse de 10 à 15 milligrammes de BCG.

L'examen histologique montre alors, au niveau des poumons, des lésions considérables : lésions broncho-pneumoniques réparties en foyers ; ces foyers aboutissent à des nécroses importantes. Un observateur peu averti pourrait prendre ces lésions pour des lésions tuberculeuses. D'une part, l'inoculation étant récente, on trouve en effet de nombreux bacilles de Koch et, d'autre part, les lésions d'alvéolite tuberculeuse voisinent avec les îlots de broncho-pneumonie banale (fig. 13). Mais il suffit d'étudier les lésions bronchiques pour faire le diagnostic.

La lumière des bronches, même de calibre important, est encombrée de leucocytes plus ou moins altérés ; ça et là l'épithélium bronchique est gravement atteint ; on peut même,

dans certains cas, observer des métaplasies, cet épithélium se disposant sur plusieurs couches et rappelant les épithéliums pavimenteux stratifiés.

Autour de la bronche (fig. 14), on note une réaction inflammatoire d'une intensité extraordinaire; infiltration de lymphocytes et sclérose jeune s'étendant très loin et déterminant des scléroses du parenchyme voisin avec métaplasie de l'épithélium alvéolaire qui devient cubique. Souvent, il y a nécrose d'une fraction de la paroi bronchique et, de cette région, s'étend un foyer nécrotique intéressant le parenchyme pulmonaire.

Ces lésions tout à fait caractéristiques de la broncho-pneumonie banale du lapin ne prêtent pas à l'équivoque pour l'expérimentateur accoutumé à utiliser cet animal.

Le caractère épidémique de l'affection, le fait qu'elle ne se produit que de loin en loin sur toute une série d'animaux en expérience, fait penser déjà qu'il ne s'agit pas de tuberculose. L'examen histologique le confirme absolument.

Il est facile, d'ailleurs, de réaliser des broncho-pneumonies de même type en soumettant à l'action des rayons X, à dose massive, la trachée et le larynx de lapins sains.

A la suite de la brûlure de l'épithélium laryngo-trachéal, il se produit à ce niveau une infection qui donne lieu à du cornage. On note ensuite l'apparition d'une broncho-pneumonie descendante mortelle, dans laquelle on retrouve, à l'état de purét, les lésions inflammatoires et nécrotiques décrites ci-dessus.

Nous pensons que les expérimentateurs qui disent avoir obtenu, avec le BCG, injecté dans la veine, des lésions caséuses, ont considéré comme lésions dues aux bacilles ces lésions dues à des « microbes de sortie ».

Nous ne voulons pas dire, d'ailleurs, que toute caséification soit impossible à réaliser en injectant dans la veine des doses massives de BCG. Il est possible qu'on puisse y parvenir, soit en utilisant des doses beaucoup plus considérables que celles que nous avons employées, soit en injectant des émulsions peu homogènes, des quantités considérables de bacilles réunis en amas créant alors d'importantes embolies veineuses.

Mais, avec les doses que nous avons employées, doses véri-

PLANCHES

DU MÉMOIRE DU D^r E. COULAUD (PHOTOGRAMMES DE M. JEANTET)

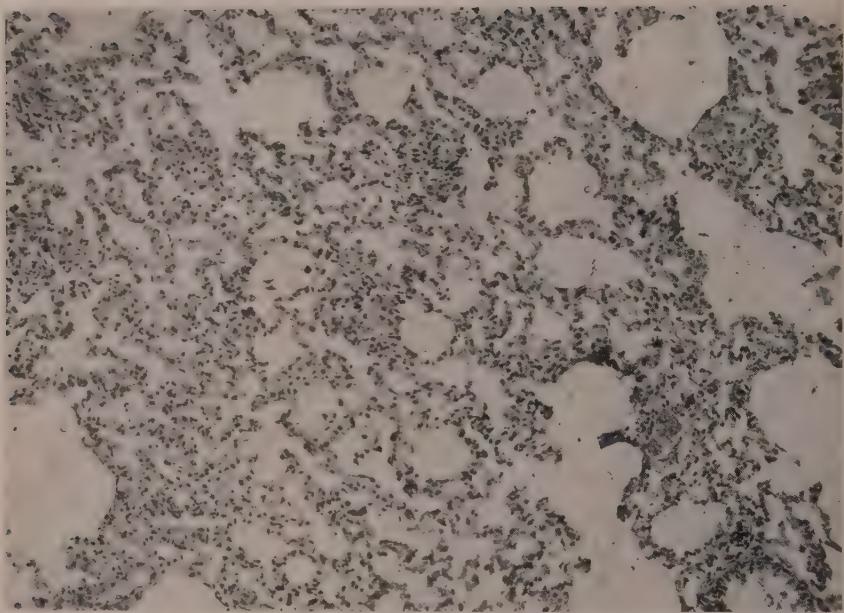


FIG. 1. — Aspect du poumon vingt-quatre heures après l'injection intraveineuse de 10 milligrammes de BCG. Follicules en voie de formation; précocité des lésions d'alvénolite. Grossissement : 100 diamètres.

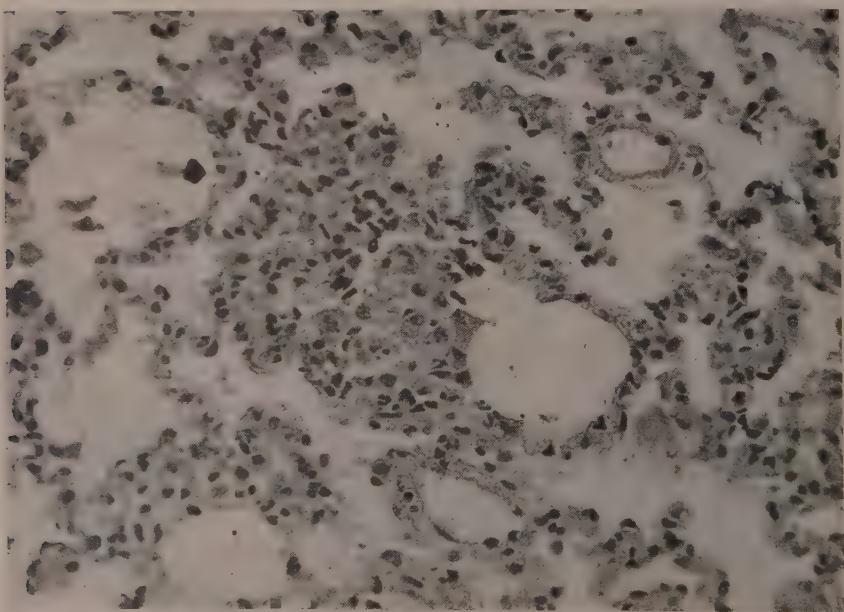


FIG. 2. — Aspect du poumon vingt-quatre heures après l'injection intraveineuse de 10 milligrammes de BCG. Follicules en voie de formation; précocité des lésions d'alvénolite. Grossissement : 300 diamètres.

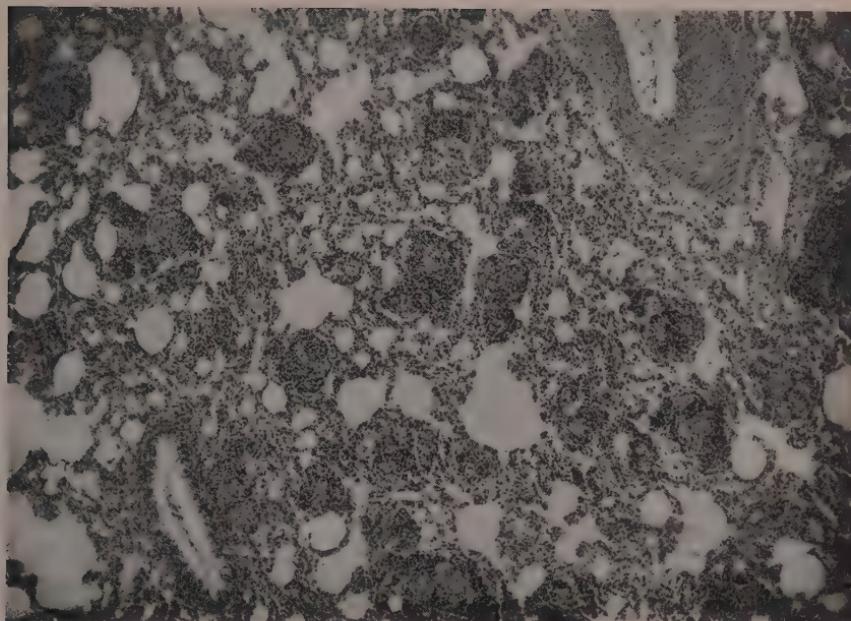


FIG. 3. — Aspect du poumon dix jours après l'injection intraveineuse de 15 milligrammes de BCG. Follicules constitués. Presque tous sont nettement intra-alvéolaires. Grossissement : 50 diamètres.

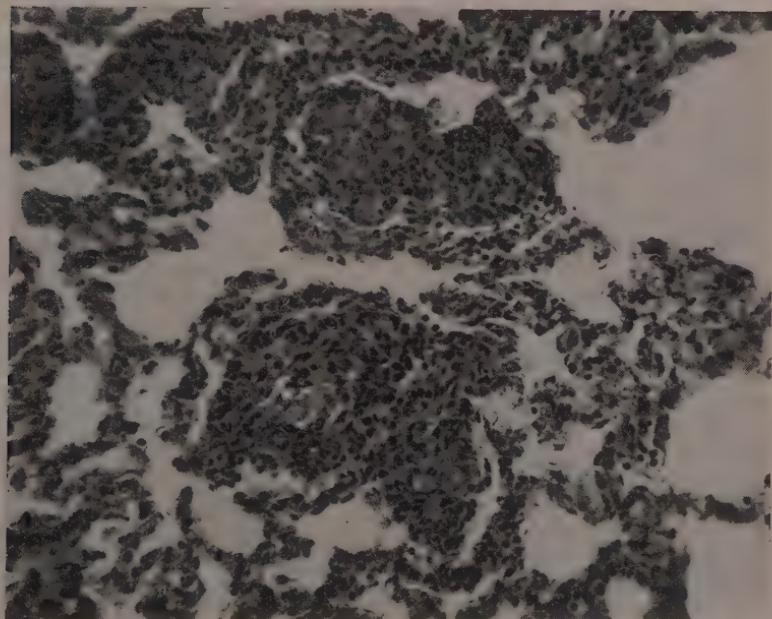


FIG. 4. — Aspect du poumon dix jours après l'injection intraveineuse de 15 milligrammes de BCG. Follicules constitués. Presque tous sont nettement intra-alvéolaires. Grossissement : 200 diamètres.

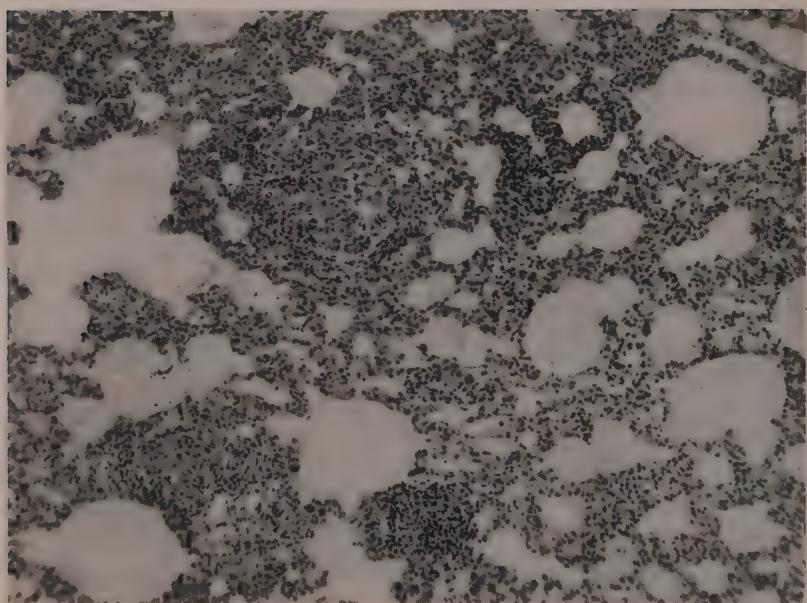


FIG. 5. — Aspect du poumon trente-cinq jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Grossissement : 400 diamètres.

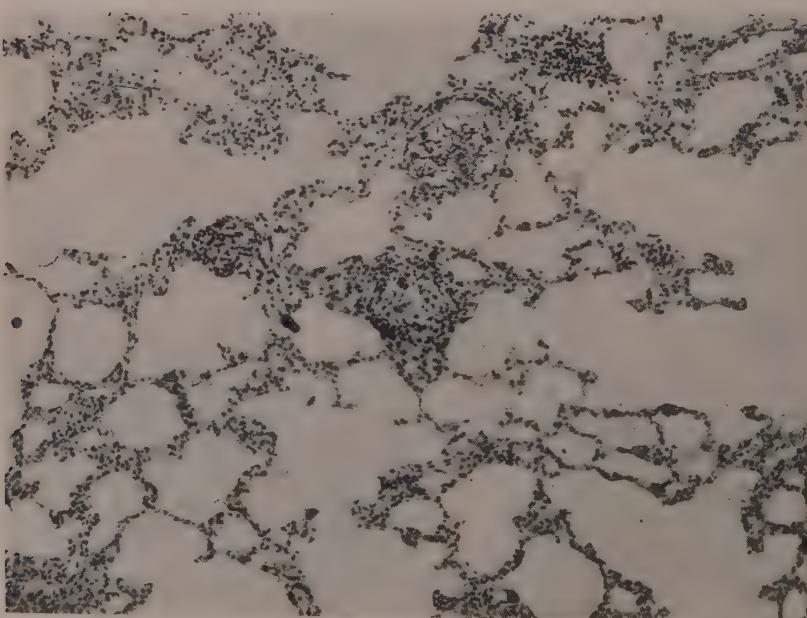


FIG. 6. — Un autre aspect du poumon trente-cinq jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Grossissement : 400 diamètres.

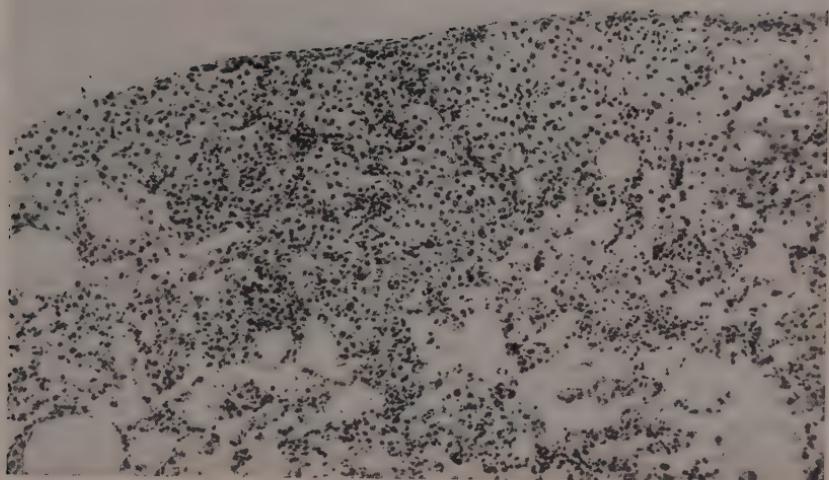


FIG. 7. — Lésions corticales d'alvélolite desquamative sans lésions spécifiques (pneumonie blanche), soixante jours après l'injection intraveineuse de BCG. Grossissement : 100 diamètres.

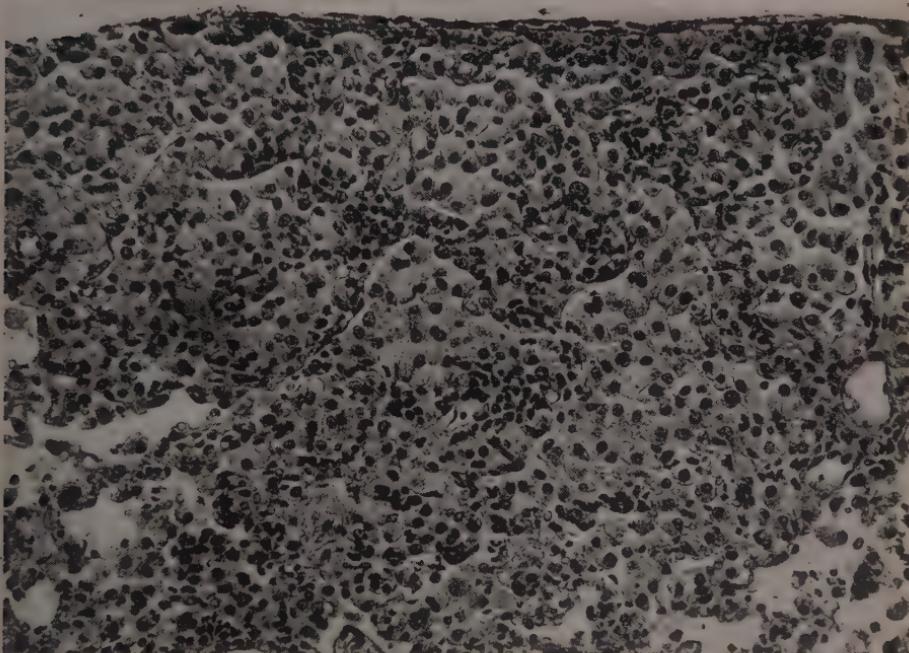


FIG. 8. — Lésions corticales d'alvélolite desquamative sans lésions spécifiques (pneumonie blanche), soixante jours après l'injection intraveineuse de BCG. Grossissement : 300 diamètres.



FIG. 9. — Aspect du poumon deux cents jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Disparition des follicules.

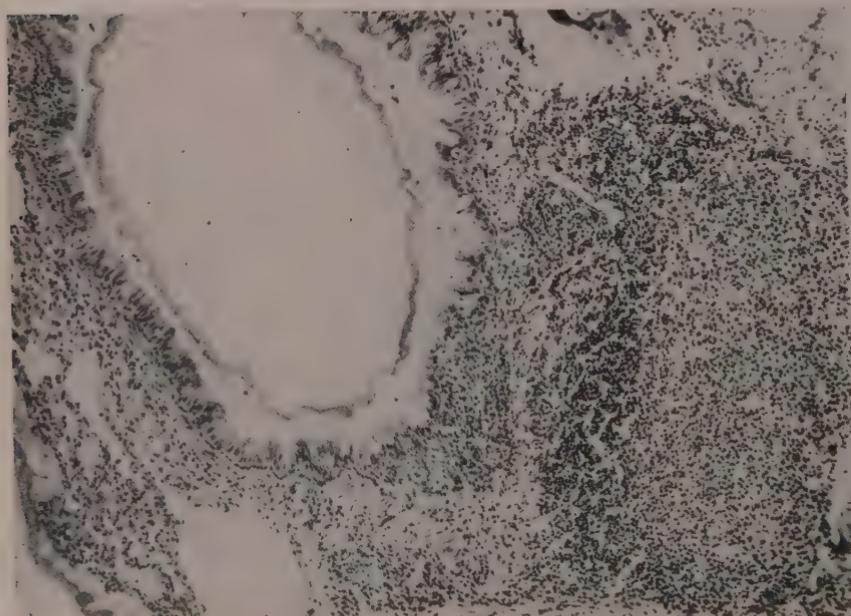


FIG. 10. — Aspect d'un nodule lymphoïde juxta-bronchique, augmenté de volume deux cents jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Grossissement : 100 diamètres.

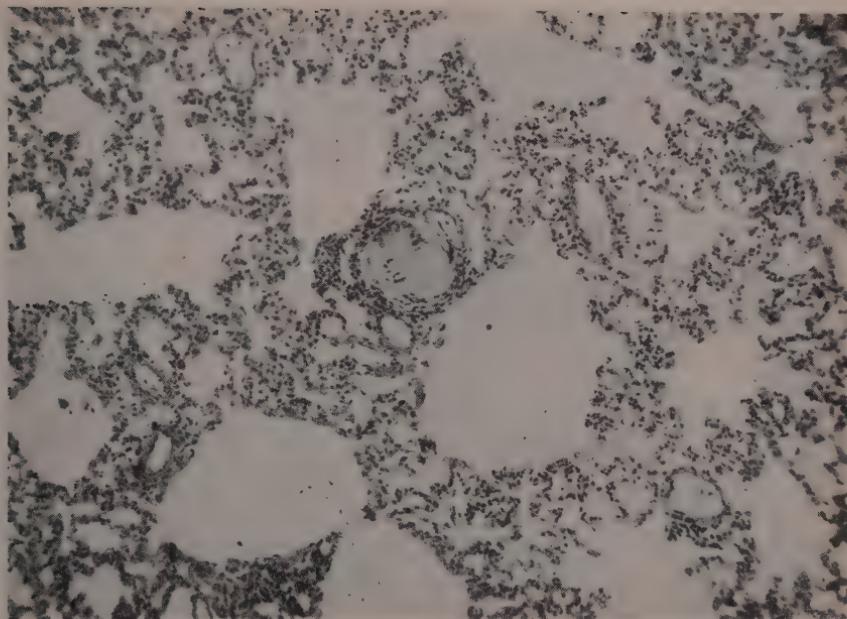


FIG. 11. — Aspect du poumon deux cent six jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Cellule géante de grande dimension entourée d'un mince anneau fibreux, dernier vestige de l'infection par le BCG. Grossissement : 100 diamètres.

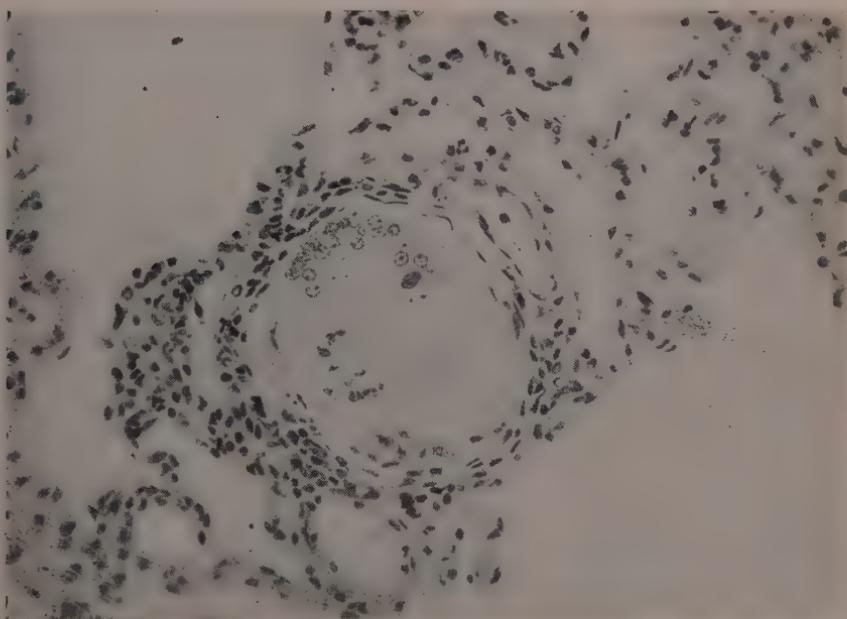


FIG. 12. — Aspect du poumon deux cent six jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Cellule géante de grande dimension entourée d'un mince anneau fibreux, dernier vestige de l'infection par le BCG. Grossissement : 300 diamètres.

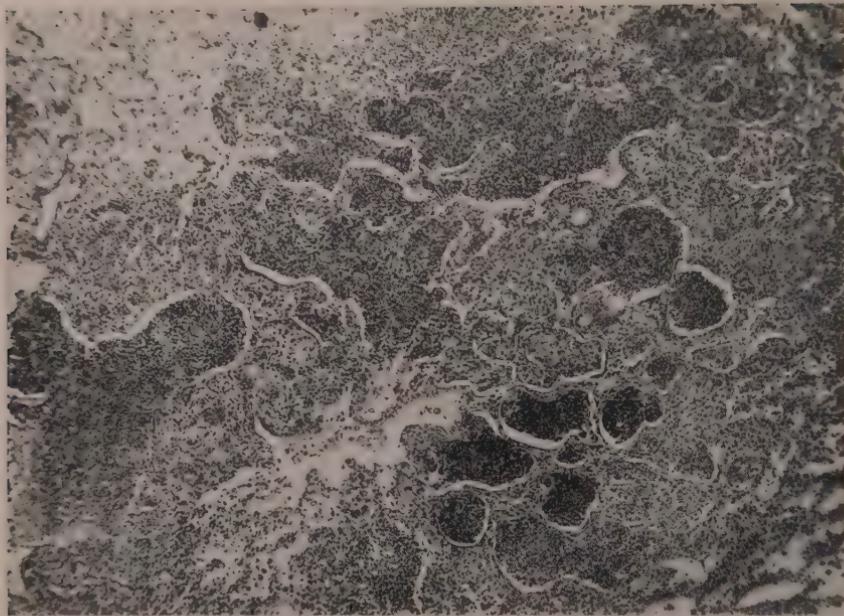


FIG. 13. — Lésions mixtes d'alvéolite tuberculeuse et de broncho-pneumonie banale nécrosante (microbe de sortie) ayant causé la mort de l'animal vingt et un jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Grossissement : 50 diamètres.

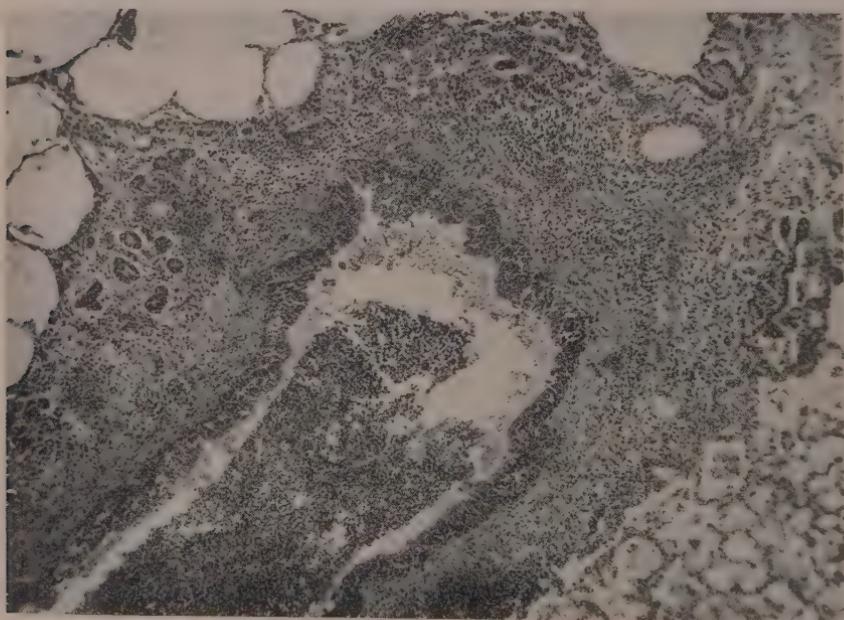


FIG. 14. — Le même poumon, aspect d'une bronche.
Grossissement : 50 diamètres.



FIG. 45. — Aspect du parenchyme hépatique vingt-huit jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Nombreux follicules. Grossissement : 50 diamètres.

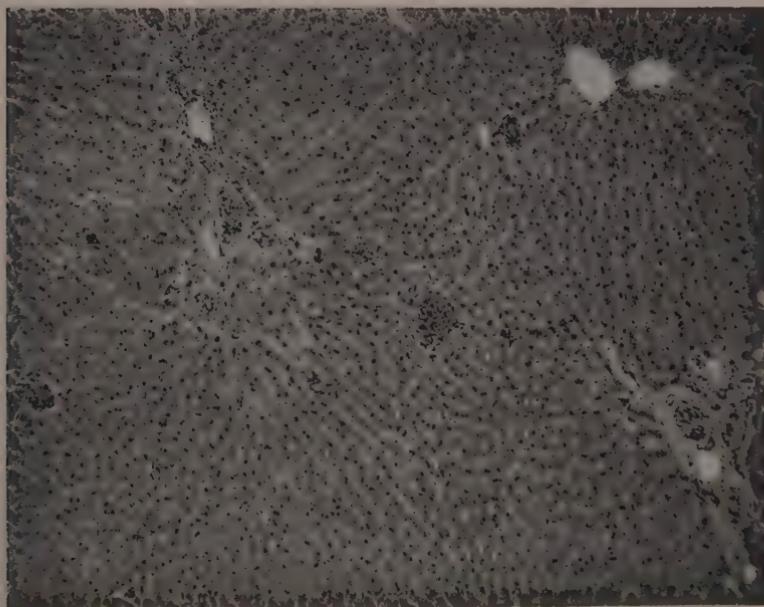


FIG. 46. — Aspect du parenchyme hépatique soixante jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Diminution sensible du nombre des follicules. Grossissement : 50 diamètres.



FIG. 47. — Aspect de la rate quarante jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Amas de cellules épithélioïdes dans un nodule lymphoïde.

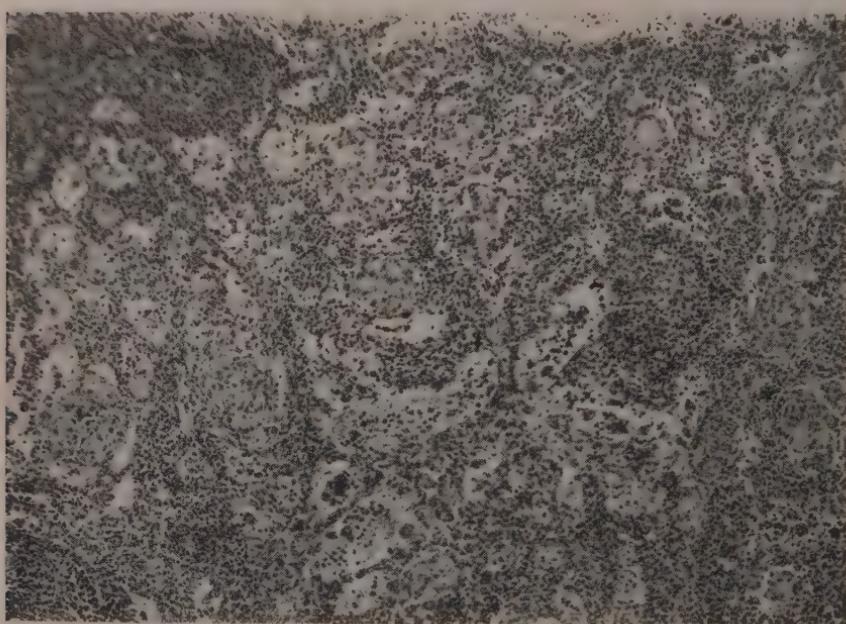


FIG. 48. — Aspect de la rate soixante-dix jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Les sinus sont pleins de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de petit modèle. Grossissement : 100 diamètres.

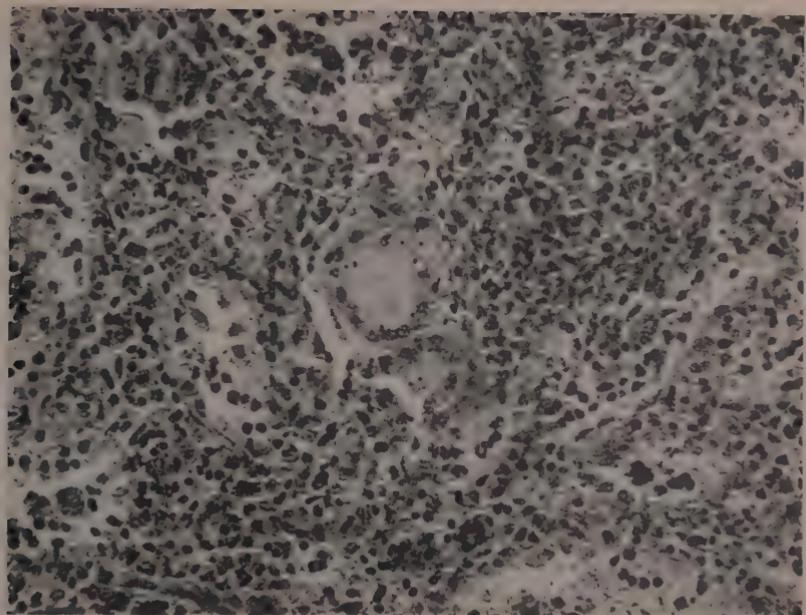


FIG. 19. — Aspect de la rate soixante-dix jours après l'injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes). Les sinus sont pleins de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de petit modèle. Grossissement : 300 diamètres.

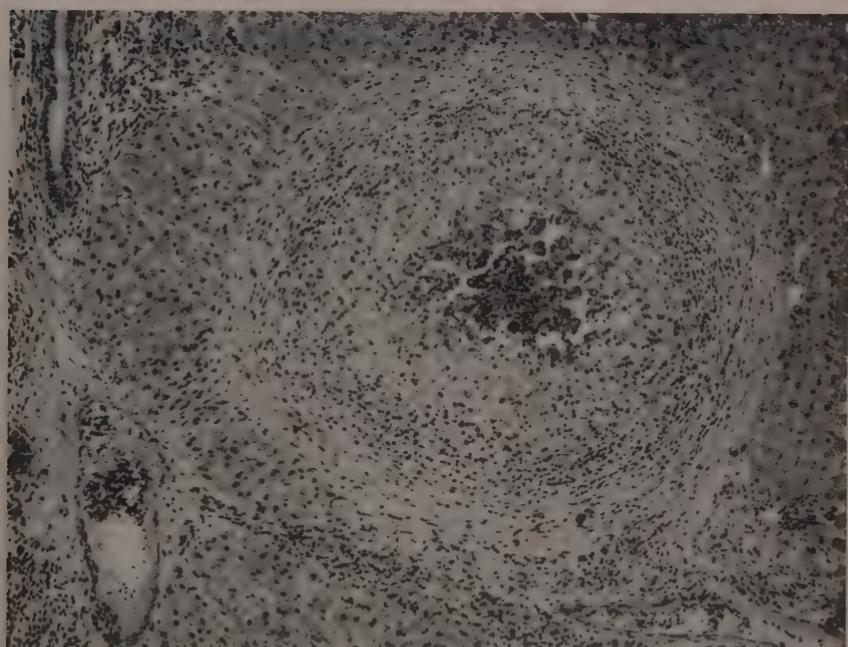


FIG. 20. — Tubercule hépatique à centre caséux entouré d'une coque scléreuse très développée trouvé chez un animal ayant reçu une injection intraveineuse de BCG (15 milligrammes) deux cent six jours auparavant. Intégrité du poumon et de la rate. Grossissement : 100 diamètres.

tablement énormes (15 milligrammes) et une émulsion assez homogène (réalisée en quelques minutes dans un flacon à billes), nous n'avons jamais observé le moindre îlot de dégénérescence caséuse.

Foie.

Dans les deux ou trois premiers jours qui suivent l'injection intraveineuse de BCG, on remarque, dans les capillaires, de nombreux polynucléaires isolés et de grands mononucléaires. De petites embolies tendent déjà à se former.

Mais c'est vers les septième, huitième et neuvième jour que se constituent les follicules.

Les cellules géantes sont rares, mais il en existe d'énormes (deux à trois par préparation) possédant une vingtaine de noyaux. Autour d'elles sont groupés quelques lymphocytes, le tout distendant un capillaire et ne paraissant pas modifier sensiblement le parenchyme hépatique voisin.

La plupart des follicules ne comprennent pas de cellules géantes. Les plus importants sont composés de 25 à 30 cellules épithélioïdes et d'une dizaine de lymphocytes. On rencontre aussi quelques plasmazellen.

Mais, à côté de ces follicules de dimension importante, il en existe de très petits : deux ou trois cellules épithélioïdes, deux polynucléaires et autant de lymphocytes.

On remarque même de petites embolies capillaires, amorce de follicules qui ne comportent que quatre ou cinq polynucléaires accompagnés ou non de lymphocytes, et on peut découvrir dans un polynucléaire un ou deux bacilles de Koch.

Vers le vingtième jour, la plupart des follicules sont constitués uniquement de cellules épithélioïdes et de quelques grands mononucléaires. Les lymphocytes sont devenus rares.

Ce qui frappe, dans l'aspect du parenchyme hépatique *le trentième jour*, c'est le grand nombre de cellules géantes. Certaines sont isolées, semées dans le parenchyme hépatique sain, et occupent vraisemblablement la lumière d'un capillaire; d'autres sont entourées de deux ou trois mononucléaires ou cellules épithélioïdes.

Il reste encore des amas de cellules épithélioïdes (sept ou huit) entourés de quelques lymphocytes (fig. 15).

Ces follicules, ces cellules géantes, ne paraissent affecter en rien l'état du parenchyme hépatique voisin.

C'est également vers le trentième jour que se produit une infiltration des espaces de Kiernan, infiltration à lymphocytes parfois assez importante. S'agit-il ici d'un retentissement des lésions sur un relai lymphatique, analogue à ce qui se produit dans le poumon au niveau des nodules lymphoïdes juxta-bronchiques ?

C'est infiniment probable. Mais ces infiltrations leucocytaires des espaces de Kiernan sont très difficiles à étudier chez le lapin, étant donné la très grande fréquence des coccidioses latentes. Celles-ci provoquent souvent, au niveau des espaces de Kiernan, des infiltrations, des réactions inflammatoires aboutissant à des scléroses. Elles rendent bien fragiles les diverses interprétations des observations faites à ce niveau à la suite de telle ou telle expérience.

Vers le soixantième jour, la plupart des follicules ont disparu, mais il en reste cependant quelques-uns, vraisemblablement les plus importants (fig. 16). Ça et là, semées dans le parenchyme hépatique, on voit de nombreuses cellules géantes, presque toutes isolées. Elles représentent probablement le dernier stade d'évolution des follicules avant leur disparition. En divers points, on observe également quelques amas lymphocytaires isolés.

A partir du centième jour les follicules deviennent extrêmement rares et, sans qu'on ait pu remarquer à aucun moment une altération du parenchyme hépatique.

Le cent cinquantième jour enfin, il ne reste plus aucune lésion et il est impossible de différencier le foie de l'animal ayant reçu l'injection intraveineuse de 15 milligrammes de BCG du foie d'un lapin normal.

Toutefois, chez un de nos animaux sacrifié deux cent six jours après l'inoculation de 15 milligrammes de BCG et qui ne présentait plus aucune lésion histologique pulmonaire ou splénique, nous avons constaté sur le foie un semis de fines taches blanchâtres qu'on pouvait penser être des lésions de coccidiose. Mais l'examen microscopique a permis de constater qu'il s'agissait là de tubercules d'un aspect assez particulier : centre caséux, couronne de cellules épithélioïdes et réaction fibreuse

d'une importance extraordinaire, *absolument inhabituelle* au cours des tuberculoses expérimentales (fig. 20).

Ces tubercules évoluaient vers la guérison, ainsi qu'en témoignaient plusieurs placards fibreux découverts dans le foie et ne contenant plus ni caséum, ni cellules épithélioïdes.

S'agit-il de lésions d'un type particulier, causées par le BCG et localisées au niveau du foie ? Il faudrait alors admettre une sensibilité particulière de cet organe, chez l'animal en question, puisque l'évolution des follicules au niveau du poumon et de la rate avait été absolument normale.

S'agit-il d'une tuberculose virulente, contractée au chenil, comme nous en avons publié de nombreux cas (1) et modifiée dans son évolution par l'injection intraveineuse de 15 milligrammes de BCG ? Nous posons le problème sans le résoudre, l'inoculation des lésions n'ayant pas été pratiquée (2).

RATE.

Ce n'est que vers le huitième ou dixième jour qu'on peut remarquer dans les corps lymphoïdes quelques cellules épithélioïdes, groupées en amas de deux à cinq ; les sinus demeurent libres.

A partir du douzième au quatorzième jour, les cellules épithélioïdes apparaissent nombreuses dans les sinus et, déjà, on observe des cellules géantes de petite dimension. On remarque également des amas de cellules épithélioïdes en pleins follicules lymphoïdes. Ce sont des amas de 4 à 5 cellules.

Vers le vingtième jour les cellules épithélioïdes se rencontrent plus nombreuses encore au niveau des sinus qui, le trentième jour, sont envahis presque en totalité par les cellules épithélioïdes (fig. 17).

Mais c'est au soixantième jour qu'on observe les modifications les plus nettes. Tous les sinus sont remplis de cellules épithé-

(1) E. COULAUD, La tuberculose par contamination naturelle chez le lapin. Ces Annales, 38, juillet 1924, p. 581.

(2) Nous avons découvert depuis, chez un lapin ayant reçu dans la veine 10 milligrammes de BCG, un tubercule analogue. Or, nous avions sacrifié cet animal quatre jours après l'injection de BCG. Il ne peut donc s'agir ici que d'une tuberculose virulente antérieure, contractée au chenil.

lioïdes et de cellules géantes de petit diamètre, ne comportant qu'un petit nombre de noyaux (de trois à dix environ).

Les amas de cellules épithélioïdes qu'on rencontrait dans les follicules lymphoïdes ne sont pas devenus plus nombreux, peut-être même sont-ils déjà en voie de régression (fig. 18 et 19).

A partir du cent vingtième jour, on ne rencontre plus de cellules épithélioïdes dans les follicules lymphoïdes, et les sinus commencent à redevenir normaux. On remarque, au niveau de beaucoup d'entre eux (dont la paroi n'a jamais été modifiée), des débris de cellules épithélioïdes ou des cellules très altérées, en voie d'élimination.

Au deux centième jour la rate est redevenue rigoureusement normale.

REINS ET AUTRES ORGANES.

Tous les autres viscères, reins, surrénales, pancréas, corps thyroïde, n'ont jamais cessé d'être rigoureusement normaux chez les animaux ayant reçu 15 milligrammes de BCG dans la veine.

CONCLUSIONS.

Au cours d'expériences très nombreuses, tous les lapins ayant reçu dans la veine des doses importantes de BCG (atteignant souvent 15 milligrammes) ont présenté une granulie pulmonaire hépatique et splénique évoluant vers une guérison complète.

Cette granulie, transitoire dans les conditions où nous nous sommes placé, n'a jamais abouti à une caséification, et la guérison histologique a toujours été obtenue en sept à dix mois.

Le terme de *guérison* s'entend ici au sens le plus strict du mot, puisque rien, ni altération des tissus, ni cicatrice, ne permet plus de distinguer au microscope les tissus d'un lapin sain de ceux d'un animal ayant reçu dans la veine des doses massives de bacille bilié (BCG).

PHAGOCYTOSE ET DESTRUCTION DES BACILLES TUBERCULEUX

par S. METALNIKOV et M^{me} V. SECRETEVA.

La question de savoir si les bacilles tuberculeux sont détruits ou non dans les organismes infectés reste jusqu'à présent très discutée.

Les uns, se basant sur des études expérimentales, affirment que les bacilles tuberculeux sont souvent bactériolysés dans les cellules et même dans les humeurs des animaux immunisés et infectés [Deucki et Much (1), Markl (2), Kraus et Hofer (3), Bergel (4), Rist et Rolland, etc...]; les autres, au contraire, nient cette possibilité très catégoriquement [Calmette (5), Burnet (6), Baatz (7) et autres]. Ces contradictions s'expliquent peut-être par ce fait que, dans les cultures de bacilles tuberculeux, se trouvent toujours de nombreux bacilles qui commencent à vieillir et à dégénérer et qui, par suite, sont facilement bactériolysés.

Il est bien prouvé cependant que les bacilles tuberculeux, même dans les cas de tuberculose très légère, peuvent conserver leur vitalité pendant des mois et même des années.

Que se passe-t-il quand les bacilles tuberculeux sont introduits dans un organisme complètement immun? Sont-ils digérés, bactériolysés, ou restent-ils intacts dans les organes de

(1) *Beitr. z. Klin. de Tub.*, vol. XV, 1910, p. 277.

(2) *Centr. f. Bakt.*, vol. XXXVIII, 1905.

(3) *Deut. med. Woch.*, n° 26, 1911; n° 38, 1912 et *Wien. klin. Woch.*, n° 25, 1912.

(4) *Zeit. f. Tub.*, 22, 1914, p. 343.

(5) *L'infection bacillaire et la tuberculose*, 2^e édit., p. 368.

(6) *Ces Annales*, 1915, p. 119.

(7) *Centr. f. Bakt.*, vol. LXXXIV, 1920, p. 81.

l'animal infecté sans produire de lésions dangereuses pour leur vie (1) ?

L'exemple le plus frappant d'une immunité complète contre les bacilles tuberculeux les plus virulents nous est donné par la mite des abeilles (*Galleria mellonella*). Comme nous l'avons démontré dans une série de travaux (2), les bacilles tuberculeux injectés en grande quantité dans la cavité générale de cet insecte sont digérés et transformés en un pigment brun-noir par les phagocytes et surtout par les cellules géantes entourées d'une capsule (voir fig. 15).

Ne se passe-t-il pas quelque chose d'analogue chez les animaux supérieurs quand ils sont infectés par une race de bacilles tuberculeux avirulents?

Sur le conseil de M. Calmette nous avons entrepris des expériences en vue de répondre à cette question.

Les expériences ont été faites avec une culture bien connue, la culture BCG de Calmette-Guérin. Cette culture est avirulente pour le cobaye; autrement dit, le cobaye est complètement immun envers cette race de bacilles tuberculeux.

Nous avons employé dans nos expériences les cultures du BCG sur la bile, que MM. Nègre et Boquet nous ont aimablement fournies. Nous nous faisons un plaisir de les remercier ici pour cet aimable concours (3).

Voici les résultats de quelques expériences :

INOCULATION DU BCG PAR VOIE PÉRITONÉALE.

EXPÉRIENCE I. — Le cobaye n° 13 reçoit dans le péritoine 2 cent. cubes d'une émulsion de BCG sur bile (environ 3 milligrammes). On prélève l'exsudat péritonéal et on fait des préparations pour étudier la formule leucocytaire et la phagocytose.

(1) En étudiant en collaboration avec M. Toumanoff le sort des bacilles lépreux chez des chenilles de *Galleria mellonella*, nous avons vu que ces bacilles peuvent vivre symbiotiquement dans les chenilles pendant toute la vie de cet insecte sans provoquer de maladie mortelle.

(2) Ces *Annales*, 39, 1920, p. 888.

(3) Les cultures BCG sur bile se prêtent mieux à la préparation des émulsions homogènes et sont moins résistantes que les cultures BCG sans bile.

TABLEAU I.

TEMPS	FORMULE LEUCOCYTAIRE			PHAGOCYTOSE			BACILLES LIBRES
	Micr.	Macr.	Lymph.	Micr.	Macr.	Aut.	
1 h.	87,5	8,5	4	52	29,4	0	+++.
3 h.	94	5	1	38,8	40	0	++.
24 h.	72	28	72	15	22	—	+
48 h.	50	21	19	—	40	—	0, destruction des bacilles.
3 j.	30	66	4	53	57	3	0.
4 j.	—	—	—	—	—	—	—
5 j.	34	65	1	17	24	—	0, destruction des bacilles.
6 j.	55	25	20	4,5	20	0	0.
7 j.	24	44	33	0	21	—	0, destruction des bacilles.
8 j.	35	28	35,5	0	3,5	—	0.

Micr. : Microphages ou polynucléaires (calculés pour cent).
 Macr. : Macrophages ou monocytes.
 Lymph. : Lymphocytes.
 Bac. libres : Bacilles extracellulaires +++, beaucoup; ++, quantité moyenne; +, peu; 0, nul.
 Aut. : Autophagie, quantité des monocytes qui ont englobé des polynucléaires (calculé pour cent monocytes).

Le cobaye n° 18 reçoit dans le péritoine 2 cent. cubes (environ 3 milligrammes) d'une émulsion de bacilles tuberculeux (culture Vallée très virulente).

TABLEAU II.

TEMPS	FORMULE LEUCOCYTAIRE			PHAGOCYTOSE			BACILLES LIBRES
	Micr.	Macr.	Lymph.	Micr.	Macr.	Aut.	
1 h.	87,5	8,5	4	60	55,5	—	+++.
3 h.	93,5	5	1,5	43,3	40	5	+
24 h.	89	24	0	48	33	3	+
48 h.	61	36,5	1,5	1,6	32	11	—
3 j.	39	57	4	7,6	49	1,8	—
4 j.	—	—	—	—	—	—	—
5 j.	38	20	35,5	0	87	—	—
6 j.	35	50	15	0	6	—	—
7 j.	32,5	51,5	16	—	40	—	—
8 j.	34	6	60	—	2	—	—

Les émulsions de BCG, injectées par voie péritonéale, sont très bien supportées et ne provoquent aucun trouble dans la santé de l'animal. La phagocytose commence dix-vingt minutes

après l'introduction des bacilles tuberculeux. Comme le montre le tableau I, les bacilles sont englobés au début par les microphages qui apparaissent dans l'exsudat en très grand nombre. Les monocytes sont très peu nombreux.

La phagocytose monocyttaire n'atteint son maximum que le troisième jour, quand le rôle des polynucléaires s'atténue petit à petit. Après vingt-quatre à quarante-huit heures, on trouve toujours dans l'exsudat un grand nombre de macrophages qui englobent des microphages (ce que nous appelons autophagie).

En comparant le tableau I avec le tableau II, nous voyons que la réaction de défense chez les deux cobayes, n° 13 (injecté avec BCG) et n° 18 (injecté avec culture très virulente), se passe à peu près de la même manière. Dans les premières heures nous trouvons le maximum de réaction des microphages trois heures après l'injection des bacilles. Ensuite nous avons la réaction des macrophages (troisième jour) et, à la fin, la réaction des lymphocytes (huitième jour). La phagocytose des microphages et des macrophages, ainsi que l'autophagie, sont souvent plus actives chez les cobayes injectés avec les cultures virulentes.

La rapidité avec laquelle les bacilles tuberculeux disparaissent dans l'exsudat péritonéal dépend de la quantité de bacilles injectés et de la culture employée pour l'injection (1). Si la dose injectée est faible, on ne trouve plus les bacilles, ni à l'intérieur, ni à l'extérieur des cellules, cinq à sept jours après l'injection. Si la dose est forte, il faut attendre souvent dix à quinze jours.

Mais on retrouve facilement les bacilles sur l'épiploon et le mésentère où ils siègent dans de petites agglomérations de cellules. Ici ils persistent assez longtemps et conservent leur colorabilité pendant trois à cinq semaines.

Nous avons fait nos expériences sur 50 cobayes auxquels nous injections du BCG et des cultures virulentes de bacilles tuberculeux humains et bovins. Dans tous les cas, nous avons trouvé dans le péritoine les mêmes réactions de défense : pha-

(1) Nous avons remarqué que la rapidité avec laquelle s'opère la destruction des bacilles tuberculeux dépend des cultures que l'on injecte. Les cultures très jeunes (de dix à douze jours) sont toujours plus résistantes. Les cultures plus âgées et les cultures sur bile se bactériolysent plus facilement.

gocytose de microphages et phagocytose de macrophages, suivies d'une disparition du bacille dans l'exsudat péritonéal.

La destruction du BCG commence ordinairement après vingt-quatre à quarante-huit heures, et toujours à l'intérieur des macrophages; nous n'avons vu que très rarement la bactériolyse du BCG à l'intérieur des microphages. Sur les figures 1 à 10, nous donnons quelques dessins de la phagocytose de bacilles tuberculeux virulents et de BCG, ainsi que de la destruction du BCG. Les bacilles englobés perdent petit à petit leur colorabilité et finissent par disparaître dans le protoplasma des macrophages.

Chez les animaux immunisés et tuberculeux, la destruction du BCG est plus démonstrative encore. Dans les cas où la destruction du BCG ne s'opère pas dans les macrophages, ils sont transportés sur l'épiploon où ils finissent par disparaître complètement. Nous avons eu l'occasion plusieurs fois d'observer aussi la destruction de bacilles tuberculeux virulents, surtout chez les animaux tuberculeux ou immunisés.

EXPÉRIENCE II. — Le cobaye n° 95 (tuberculeux) a reçu dans le péritoine 5 cent. cubes de bouillon (pour provoquer un exsudat riche en leucocytes). Le lendemain on lui injectait dans le péritoine 2 cent. cubes d'une émulsion de BCG (environ 2 milligrammes de bacilles).

TABLEAU III.

TEMPS	FORMULE LEUCOCYTAIRE			PHAGOCYTOSE			BACILLES LIBRES extracellulaires
	Micr.	Macr.	Lymph.	Micr.	Macr.	Aut.	
20 m.	68,2	32	17,3	43,4	56,2	4,1	+
1 h.	79,5	16	4,5	40,2	34,3	0	0.
3 h.	70	29,5	0,7	66,6	48,4	2,2	0.
6 h.							
24 h.							
48 h.	26	59	15	5,7	31,3	26,1	0, destruction des bacilles.
					10,6	6,6	
3 j.	33,3	31,3	35,4			*	0.
4 j.	35,5	25	39,5	0	5,2	4,1	0.
5 j.	30	19,5	50,5	0	5		
6 j.	17,3	7,8	74,9	0	18,9	0	0, destruction.
7 j.	5,5	14,6	79,1	0	0	0	0.

Le cobaye n° 97 (témoin normal) a reçu dans le péritoine 5 cent. cubes de

bouillon; vingt-quatre heures après on lui a injecté 2 cent. cubes d'une émulsion (environ 2 milligrammes de BCG).

TABLEAU IV.

TEMPS	FORMULE LEUCOCYTAIRE			PHAGOCYTOSE			BACILLES LIBRES extracellulaires
	Micr.	Macr.	Lymph.	Micr.	Macr.	Aut.	
20 m.	46	52	2	23,9	35,2	3,7	+++.
1 h.	82	16,7	1,3	33,3	20	0	+
3 h.	77,3	24,3	4,4	17,2	40,6	3,4	0.
6 h.	88,7	9,3	2	15,8	14,2	0	0.
24 h.	55,3	44,3	3,4	4,8	27,4	11,2	0.
48 h.	35,6	60,7	3,7	—	20,5	9,8	0.
3 j.	43,6	40,8	15,6	—	8,8	2,9	0, destruction de BCG.
4 j.	34	55,3	10,7	—	8,4	1,2	0.
5 j.	32,5	54	13,5	1,5	6,4	0	0.
6 j.	28,8	35	36,2	—	8,9	0	0.
7 j.	34	21	45	—	5	0	0.

Nous avons injecté le bouillon dans le péritoine pour voir l'action immédiate des leucocytes sur les bacilles tuberculeux, chez les animaux normaux et tuberculeux.

Comme nous le montrent les tableaux III et IV, les réactions de défense chez l'animal tuberculeux sont plus fortes et plus rapides que chez l'animal neuf. L'index phagocytaire pour les microphages (66,6) et pour les macrophages (56,2) est de beaucoup plus élevé que chez l'animal normal. La réaction d'autophagie est aussi plus élevée (26,1). Si l'on prend le cobaye au début de la maladie, on trouve toujours que ses cellules sont plus sensibles, c'est-à-dire plus actives envers le virus tuberculeux.

Au contraire, quand la maladie est très avancée, toutes les réactions de défense deviennent de plus en plus faibles et moins énergiques. L'animal meurt d'une infection généralisée.

EXPÉRIENCE III. — Les 2 cobayes n° 64 (normal) et n° 5 (immunisé par BCG depuis quatre mois) reçoivent dans le péritoine 2 c. c. 5 d'une émulsion épaisse de BCG.

TABLEAU V. — Cobaye 5 immunisé.

TEMPS	FORMULE LEUCOCYTAIRE			PHAGOCYTOSE			BACILLES LIBRES
	Micr.	Macr.	Lymph.	Micr.	Macr.	Aut.	
1 h.	38	4	58	28	20	0	++.
2 h.	65,9	8	26,1	29,9	71,4	0	0.
5 h.	87,3	6,7	6	8,4	10	0	0.
24 h.	61,7	30	8,3	6,1	11,1	0	0.
48 h.	27,1	58	14,9	9,8	17,6	27	0, destruction de BCG.
3 j.	25,1	15,4	59,5	0	3,7	3	0.
5 j.	21,3	18,7	60	0	7,2	0	0.
6 j.	24,7	8,2	67,1	0	0	0	0, destruction de BCG.
13 j.	46	41	73	0	0	0	0.
16 j.	8	20	72	0	0	0	0.

TABLEAU VI. — Cobaye 64, normal.

TEMPS	FORMULE LEUCOCYTAIRE			PHAGOCYTOSE			BACILLES LIBRES
	Micr.	Macr.	Lymph.	Micr.	Macr.	Aut.	
1 h.	83,6	9,9	6,5	54,5	16	0	+++.
2 h.	80	15,2	4,8	64	84,2	0	++.
5 h.	84,7	6,5	8,8	39	41	0	0.
24 h.	79,6	18,6	1,8	12	20	0	0.
48 h.	72,6	26,3	1,1	0,7	24	12	0.
3 j.	43	54	3	11,3	46	3,4	0.
5 j.	40	56	4	10,5	18,3	2,6	0.
6 j.	21,3	60,7	18	3	38,4	2	0.
13 j.	24,7	49,4	56	0	0	0	0.

Nous avons fait plusieurs expériences sur les cobayes immunisés, c'est-à-dire sur des cobayes qui ont reçu préalablement deux ou trois fois sous la peau du BCG en émulsion; quatre ou cinq semaines après la dernière injection, nous introduisions dans le péritoine 2 à 2 c. c. 5 d'une émulsion assez épaisse et homogène de BCG. Les mêmes doses étaient injectées aux animaux de contrôle.

En comparant le tableau V (cobaye immunisé) avec le tableau VI (cobaye normal), nous voyons que, chez ce dernier, la phagocytose est plus intense que chez le cobaye immunisé. Nous avons déjà signalé ce fait dans un travail précédent et nous en avons donné l'explication (1).

(1) MÉTALNIKOV et TOUMANOFF, Phagocytose et réactions de défense chez un cobaye normal et immunisé. Ces *Annales*, 1925.

Nous trouvons toujours, chez le cobaye immunisé, une exaltation du système mono-lymphocytaire ou réticulo-endothélial, et l'activité des macrophages et des lymphocytes est toujours augmentée. C'est là un des caractères les plus typiques de l'immunité antibacillaire.

Il y a plus de vingt ans que M. Maximov a démontré le rôle du système réticulo-endothélial dans les réactions inflammatoires. Il a démontré aussi que la réaction inflammatoire se compose de deux phénomènes : un afflux de leucocytes sanguins ou de polynucléaires et une réaction des cellules fixes des tissus conjonctif et réticulo-endothélial ou polyblastes, qui deviennent mobiles et se transforment en macrophages.

Ainsi on peut dire que les monocytes et les macrophages proviennent en grande partie, sur place, des cellules fixes des tissus conjonctif et réticulo-endothélial. Toutes ces observations de Maximov (1) ont été récemment confirmées par les travaux de Carrel et Ebeling (2), Awrorow et Timofeiersky (3) et autres.

M. I. Jolly, dans son excellent Traité d'Hématologie, en donnant la description des réactions inflammatoires, dit : « La réaction inflammatoire aiguë des membranes péritonéales est donc constituée par deux phénomènes : un afflux de leucocytes sortis des vaisseaux par diapédèse et qui sont, en grande majorité, des polynucléaires ; une réaction de toutes les cellules fixes auto-chromes et, particulièrement, des cellules endothéliales qui se mobilisent et dans lesquelles l'irritation développe de nouvelles propriétés et, en particulier, un pouvoir de phagocytose considérable (4). »

Cette mobilisation des cellules du système mono-lymphocytaire est typique, non seulement pour les immunisés, mais aussi pour les tuberculeux (v. tableau III), surtout au début de la maladie.

De ce point de vue on peut considérer les tuberculeux, aux premiers stades de la maladie, comme immunisés. C'est grâce à la mobilisation des cellules fixes que la réinfection sous la

(1) A. MAXIMOV. *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path.*, 34, 1903; 38, 1908 et 39, 1909; *Arch. f. mikr. Anat.*, 96, 1922.

(2) CARREL et EBELING. *Journ. of exp. Med.*, 36, 1922.

(3) AWGOROW et TIMOFEERSKY. *Virchow's Archiv.*, 216, 1914.

(4) I. JOLLY. *Traité technique d'hématologie*, 1923, Paris.

peau ne réussit pas chez les tuberculeux et qu'on obtient le phénomène bien connu de Koch.

C'est grâce à cette mobilisation des monocytes et lymphocytes que se forment les cellules géantes et les capsules qui empêchent la généralisation des bacilles. Même alors que les bacilles ne sont pas digérés, ils sont complètement isolés des cellules et des tissus sains.

Comme nous l'avons démontré, les mêmes réactions de défense contre l'infection tuberculeuse existent chez les mites des abeilles (*Galleria mellonella*), qui sont complètement immunes contre toutes les espèces et races de bacilles tuberculeux.

Kageyama, dans son travail sur le rôle du système réticulo-endothélial dans l'infection tuberculeuse, arrive aux mêmes conclusions. Il a aussi démontré, par des expériences très intéressantes, que les bacilles tuberculeux ne sont pas transportés dans les organes internes par des leucocytes, mais qu'ils passent par les voies lymphatiques, en toute indépendance des leucocytes (1).

INOCULATION DU BCG PAR VOIE SOUS-CUTANÉE.

L'inoculation du BCG sous la peau est complètement inoffensive. Elle ne provoque aucun abcès, aucune réaction ganglionnaire (si la dose injectée ne dépasse pas 5 à 10 millim. cubes). Il se forme seulement à l'endroit inoculé un nodule, ou un œdème qui disparaissent en deux ou trois semaines. Si l'on injecte des doses plus fortes (au delà de 5 à 10 millim. cubes), on voit souvent apparaître un œdème suivi d'un abcès qui s'ouvre à l'extérieur, puis se cicatrice. Tandis que, dans le péritoine, les bacilles tuberculeux injectés disparaissent assez rapidement de l'exsudat, ils restent très longtemps sous la peau à l'endroit inoculé. Ici se déclare une véritable bataille entre les cellules et les microbes. Tantôt les bacilles prennent le dessus, tantôt ce sont les cellules. Tout dépend de la virulence des bacilles et de la résistance des cellules qui prennent part à cette lutte.

(1) KAGEYAMA, Ueber die frühzeitigen Reaktionen des reticulo-endothelialin Systems bei phthisischtuber. Infektion. Beitr. zur path. An. u. allg. Pathol., 74, 1925, p. 356.

Nous donnons ici les résultats de quelques expériences :

EXPÉRIENCE IV. — Le cobaye n° 14 a reçu sous la peau 2 cent. cubes de BCG (5 à 7 milligrammes de bacilles).

TABLEAU VII.

TEMPS	FORMULE LEUCOCYTAIRE			PHAGOCYTOSE			BACILLES LIBRES
	Micr.	Macr.	Lymph.	Micr.	Macr.	Aut.	
1 h.	0	0	0				
5 h.	95,5	4,5	0	58,6	33	0	+++.
24 h.	80	20	0	25			++.
48 h.	74	45	41	25	10		0, destruction de BCG.
3 j.	79	20	4	67	25	5	0.
4 j.	Destruction des cellules.						
5 j.	61	10		45	65		++.
6 j.	60,5	37,5	0	41	26		++.
8 j.	87	42,5	0,5	61	25		++.
9 j.	Destruction des cellules.						++, destruction de BCG.
10 j.	57	40	3	26	50		++.
12 j.	87	23	4	37	78		+++.
13 j.	Destruction des cellules.						+++.
14 j.	85	15		20	50		++.
15 j.	87	43		21	30		++, destruction de BCG.
16 j.	45,5	55,5		42,6	3		++.
17 j.	74	26		35	50		++.
19 j.	Destruction.						

Le cobaye n° 19 a reçu sous la peau 2 cent. cubes d'une émulsion de TBC Vallée (5 à 7 milligrammes de bacilles).

TABLEAU VIII.

TEMPS	FORMULE LEUCOCYTAIRE			PHAGOCYTOSE			BACILLES LIBRES
	Micr.	Macr.	Lymph.	Micr.	Macr.	Aut.	
5 h.	0	0	0				
24 h.	84	13	3	39,2	18		++++.
48 h.	70	12	12	54			++.
3 j.	81	19	0	62,8	52	5	++.
4 j.	Destruction des cellules.						+++.
5 j.	70	29	1	37	72		++.
7 j.	75	25	0	40	40		++.
9 j.	Destruction des cellules.						+++.
10 j.	83	15	2	36			++.
12 j.	67	23	10	41	43		++.
13 j.	Destruction des cellules.						+++.
14 j.	Destruction des cellules.						++.
15 j.	98	5					++.
16 j.	Destruction des cellules.						++.
17 j.	Destruction des cellules.						+++.
19 j.	Destruction des cellules.						++.

Tandis que, dans le péritoine, les réactions commencent presque aussitôt après l'injection du microbe, sous la peau la formation de l'xsudat et l'afflux des leucocytes sont beaucoup plus lents; ils ne se produisent souvent qu'après deux à trois heures. Quatre à cinq heures après l'injection apparaissent en grande quantité les mierophages qui commencent aussitôt la phagocytose. Les macrophages viennent, comme toujours, beaucoup plus tard.

La destruction du BCG commence souvent vingt-quatre à quarante-huit heures après l'injection, mais plus tard (huit ou quinze jours après l'injection) elle est beaucoup plus forte. Nous donnons le dessin des différents stades de cette destruction, (fig. 12-14, pl. VIII). Les bacilles s'y altèrent rapidement, se colorent mal, semblent se résoudre en granulations, diminuent de nombre et disparaissent complètement après trois à cinq semaines.

Nous avons trouvé cette destruction des bacilles, non seulement à l'intérieur des cellules, mais aussi à l'extérieur, surtout dans les derniers stades (fig. 14), quinze ou vingt jours après leur injection. Nous avons quelquefois vu la destruction des bacilles virulents de la souche bovine Vallée, mais cela arrive assez rarement en comparaison des BCG.

Un phénomène particulièrement curieux est la destruction des cellules qui s'opère souvent périodiquement, surtout si la dose injectée a été assez forte (V. tableaux VII et VIII). Après le premier assaut des leucocytes, quand presque tous les bacilles sont déjà englobés, se produit tout à coup la défaite de toutes les cellules qui ont pris part à la lutte (quatrième jour). Résultat : tous les bacilles sont libérés. Le lendemain, de nouvelles cellules apparaissent et commencent un nouvel assaut contre les bacilles : ceux-ci sont de nouveau englobés et partiellement détruits. Le neuvième jour, nouvelle défaite suivie d'un nouvel assaut. Enfin, si les bacilles ne sont pas virulents, les cellules prennent le dessus sur les microbes qui sont alors complètement détruits.

Lorsque les bacilles sont très virulents (tableau VIII) cette défaite des cellules s'accentue au contraire de plus en plus ; les bacilles prennent le dessus et la nécrose des tissus environnants et les châncres en sont la conséquence.

Ainsi nous pouvons dire que la nécrose et la formation d'un chancre sont le résultat d'une action toxique des bacilles. Chez les animaux immunisés ou tuberculeux, grâce à la mobilisation des macrophages et au système réticulo-endothélial, l'activité destructive de bacilles est paralysée par les cellules. C'est pourquoi la nécrose et le chancre n'ont pas lieu dans ces conditions.

Nous avons essayé aussi de stimuler le système réticulo-endothélial par des injections de tapioca d'après la technique de Ramon. Vingt-quatre heures après l'injection du tapioca, nous avons introduit sous la peau du côté droit d'un cobaye une émulsion épaisse de BCG. Le même cobaye a reçu du côté gauche l'eau physiologique et la même dose de BCG. Nous avons constaté que les réactions de défense, ainsi que la destruction des bacilles, sont toujours beaucoup plus rapides et actives sur le côté droit que sur le côté gauche.

CONCLUSION.

Les inoculations du BCG par voie sous-cutanée et par voie péritonéale nous ont démontré qu'il se produit toujours, comme réactions de défense, un afflux de différentes cellules.

Dans les premières heures après l'injection, ce sont les microphages qui commencent à réagir fortement. Vers la fin du premier et le second jour, le nombre de microphages diminue rapidement. La phagocytose des microphages commence à se manifester assez énergiquement vers les troisième ou cinquième heures et disparaît complètement vers les sixième ou septième jours. A la fin du premier et surtout le second jour, apparaissent en grand nombre les macrophages (monocytes et mésolymphocytes) qui commencent à englober, non seulement les bacilles, mais aussi les microphages (autophagie). Le nombre maximum de macrophages apparaît le troisième jour (voir les tableaux I et II) et diminue les jours suivants. Tandis que les microphages sont très peu résistants et se lysent facilement, les macrophages sont beaucoup plus fermes et parviennent à digérer les bacilles tuberculeux, surtout s'ils ne sont pas très virulents. La réaction des lymphocytes commence toujours plus tard, environ sept ou huit jours après l'injection. Toutes les réactions de défense sous la peau sont beaucoup plus lentes. La phagocytose commence

quatre ou cinq heures après l'injection des bacilles; cependant la destruction des bacilles tuberculeux sous la peau est beaucoup plus démonstrative que dans le péritoine.

La lymphocytose est beaucoup plus faible sous la peau que dans le péritoine.

Toutes les réactions des cellules, chez les animaux immunisés et tuberculeux, sont plus rapides et plus intenses que chez les témoins.

Chez l'animal neuf la phagocytose apparaît plus tard, mais elle dure beaucoup plus longtemps que chez l'immunisé.

Tandis que, chez les animaux neufs, l'index phagocytaire a une tendance à s'accroître, celui-ci baisse rapidement au contraire chez les animaux immunisés (tableaux V-VI).

Comme nous l'avons vu, dans cette lutte contre les bacilles prennent part non seulement les polynucléaires, mais surtout les monocytes qui proviennent du système réticulo-endothelial. Ce système s'immunise aussi et devient plus actif chez les animaux immunisés et tuberculeux.

C'est pourquoi le rôle des phagocytes libres diminue considérablement chez ces derniers.

C'est grâce à cette activité des monocytes et lymphocytes que l'organisme infecté parvient à triompher des bacilles en les digérant et en les emprisonnant dans des cellules géantes et dans des capsules.

EXPLICATIONS DE LA PLANCHE VIII

- 1-2. Monocytes du cobaye qui a reçu des bacilles tuberculeux homogènes dans le péritoine, vingt-quatre heures après l'injection.
- 3-4. Monocytes du cobaye qui a reçu des bacilles tuberculeux Vallée, quarante-huit heures après l'injection.
- 5-9. Monocytes et polynucléaires d'un cobaye qui a reçu dans le péritoine du BCG, quarante-huit heures après l'injection.
- 10-11. Monocytes d'un cobaye qui a reçu dans le péritoine une émulsion très épaisse de BCG, quatre ou six jours après l'injection.
- 12-13. Monocytes du cobaye qui a reçu sous la peau du BCG, dix jours après l'injection.
14. Exsudat d'un cobaye qui a reçu sous la peau du BCG, dix-huit jours après l'injection.
15. Destruction du BCG chez les chenilles de *Galleria mellonella* trois jours après l'injection.

EXPÉRIENCES DE PROPHYLAXIE ANTITUBERCULEUSE PAR LE VACCIN BCG

Exécutées sous la direction du Prof. ALBERTO ASCOLI,
en collaboration avec les Drs E. GENTILI, G. GEROSA,
A. MANGIAROTTI, D. NAI, G. SETTI, F. OMODEO ZOTINI
et avec le technicien A. BASSI.

(*Institut vaccinogène antituberculeux de Milan.*)

I. — Preuve de l'innocuité.

Les vaccinations dans les entreprises agricoles ont pu commencer déjà en mars 1925 à Stradella et dans la Lomellina. Certains propriétaires, mis au courant de nos intentions par le vétérinaire provincial de Pavie, Dr E. Gentili, autorisé en cela par la Direction de la Santé, consentirent de bon gré à laisser vacciner leurs animaux. Dans la suite, les vaccinations furent graduellement étendues à d'autres zones de la province de Pavie et à la province de Sondrie, en marquant tous les vaccinés avec des boutons spéciaux et en les signalant par des registres particuliers distribués aux vétérinaires qui pratiquaient l'opération.

La plus grande partie des vaccinations furent faites sur de jeunes veaux. C'est, en effet, sur ces animaux que le vaccin est appelé à développer son action prophylactique. Les vaccinations furent toujours exécutées avec du vaccin frais, en l'injectant dans le tissu sous-cutané du fanon.

Les réactions vaccinales n'allèrent jamais au delà d'une réaction œdémateuse autour du point d'inoculation (tissu conjonctif lâche du fanon) et d'une insignifiante ascension thermique (de quelques dixièmes de degré) toujours fugace. En général, les ganglions voisins ne se montrèrent pas intéressés et la santé des vaccinés n'était en rien troublée. Dans quelques cas, après une quinzaine de jours on a observé, au point d'inoculation, une réaction qui s'effaçait bientôt rapidement et d'une

façon définitive. La réaction locale qui se présentait après vingt-quatre heures sous forme d'une masse œdémateuse, de consistance molle, grosse au maximum comme un œuf, pre-

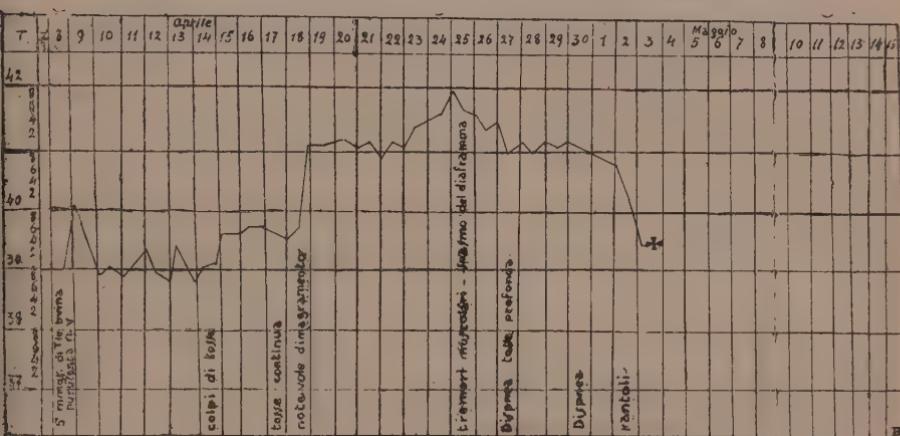


FIG. 1. — Veau n° 1 (témoin).

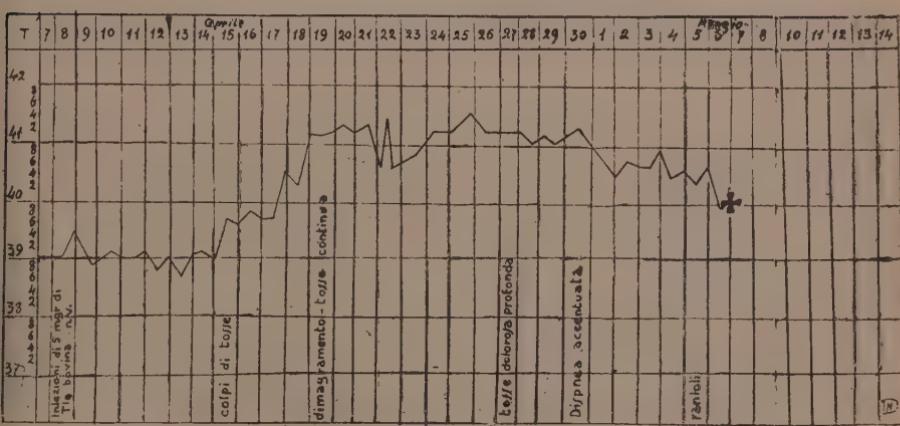


FIG. 2. — Veau n° 2 (témoin).

naît ensuite une dureté plus grande et l'aspect de nodules ou de cordons allongés qui, chez certains sujets, diminuerent notablement de volume et qui, chez d'autres, au contraire persistèrent jusqu'à la revaccination. Les revaccinations elles-mêmes, pratiquées un an après la première vaccination, sauf un peu

d'élévation fébrile démontrée par le thermomètre, ont été très bien tolérées (fig. 1 à 4).

Le nombre des sujets vaccinés s'est élevé aux environs d'un

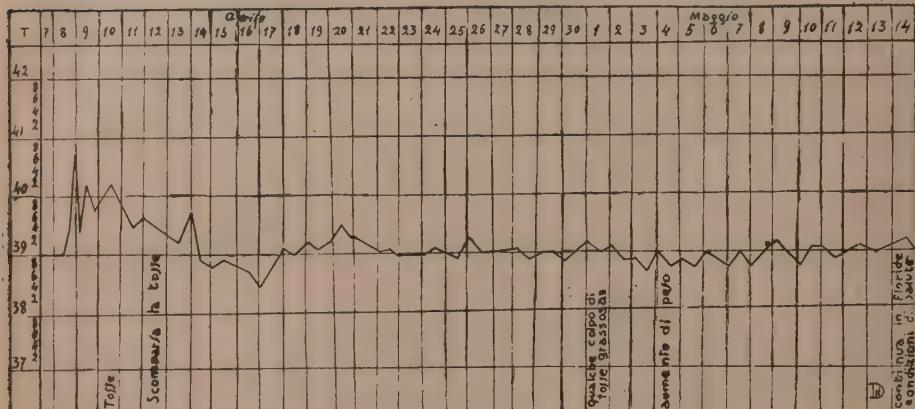


FIG. 3. — Veau n° 3 (vacciné).

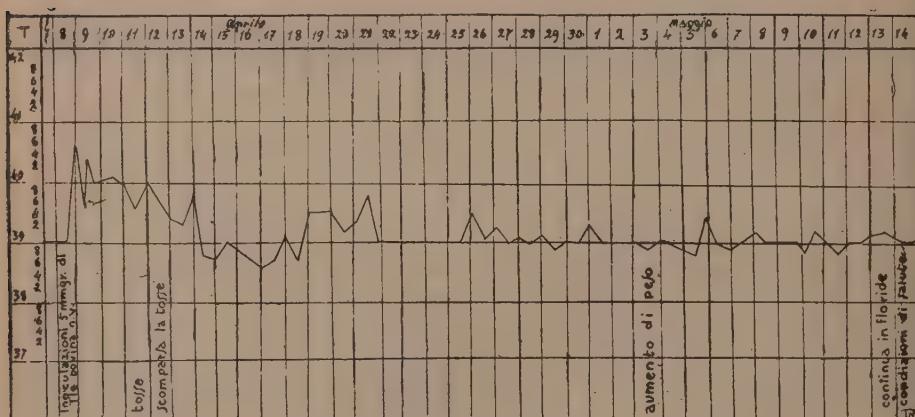


FIG. 4. — Veau n° 4 (vacciné).

millier et les revaccinés se comptent déjà par centaines; leur mortalité s'est maintenue manifestement au-dessous du niveau normal. Les veaux se sont développés d'une façon régulière, même dans les étables les plus durement éprouvées par la tuberculose, en s'en tenant au jugement exprimé à plusieurs

reprises par les propriétaires à l'occasion des enquêtes faites sur place par ceux qui ont voulu se rendre compte de nos épreuves; on n'observe pas, chez les vaccinés, ces états athéropathiques qui, avant l'adoption des vaccinations, étaient cause de déchets nombreux et de remontes trop fréquentes. Les faits, de toute façon, démontrent l'innocuité expérimentale du vaccin. Outre les observations négatives pour la tuberculose, relevées chez les cobayes inoculés pour le contrôle dit biologique des préparations de vaccin, une contre-épreuve expérimentale de l'inaptitude de celui-ci à produire l'infection tuberculeuse nous est fournie par les recherches qui démontrent l'absolue innocuité des foyers locaux, même prélevés environ un an après la date d'inoculation, foyers où persistent cependant bien conservés les bacilles acido-résistants injectés. Ayant réussi même à isoler en culture pure, d'un foyer local d'environ onze mois, le vaccin injecté, nous avons pu, les premiers, vérifier lumineusement l'innocuité inaltérée du BCG, ce qui n'est pas en faveur certainement, du moins pour l'organisme normal, de l'hypothèse que le BCG puisse récupérer sa virulence primitive.

En fait, dans les autopsies exécutées par nous sur des veaux vaccinés et morts ensuite naturellement, ou abattus pour maladies intercurrentes (fièvre aphteuse, actinomycose), de même que sur d'autres animaux abattus pour nous rendre compte de l'innocuité du vaccin, nous n'avons jamais rencontré de lésions tuberculeuses imputables à la vaccination. Toutefois, pour dissiper le moindre doute, en juin dernier 1926, nous avons voulu soumettre deux génisses vaccinées à un examen nécropsique très attentif en présence des professeurs Danato, Ottolenghi, directeur de l'Institut d'Hygiène de l'Université de Bologne, Alberto Pepere, directeur de l'Institut d'Anatomie pathologique de l'Université de Milan, Amilcare Zironi, vice-directeur et D^r Pepeu, adjoint de l'Institut sérothérapique de Milan, mais aucune lésion tuberculeuse ne put être retrouvée et l'hypothèse que le vaccin, pour donner l'immunité, puisse produire la tuberculose doit être définitivement écartée.

II. — Epreuves de contrôle.

1^o EXPÉRIENCES SUR LES CHÈVRES AU MARCHÉ AUX BESTIAUX DE MILAN.

Ces épreuves ont commencé au printemps de 1925 avec l'aimable autorisation du directeur Chev. Louis Gerloni. Elles se terminèrent au printemps de cette année 1926 et elles ont mis effectivement en lumière la plus grande résistance des chevrettes vaccinées par voie sous-cutanée, contre l'infection tuberculeuse provoquée artificiellement, soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée. L'état réfractaire à l'injection intraveineuse de contrôle est démontré par l'examen des pièces anatomiques des poumons des deux chèvres n° 5 et n° 11, l'une vaccinée le 1^{er} avril 1925 (n° 5), l'autre non vaccinée (n° 11); elles furent infectées toutes les deux le 7 octobre 1925 avec la même dose de virus tuberculeux et abattues au milieu de mars 1926, c'est-à-dire plus de cinq mois après l'injection. La première se trouvait en excellentes conditions de santé, la seconde en état de déchéance comme le démontrent les courbes de poids; nous n'avons pas pu attendre la très prochaine mort naturelle de cette dernière, ayant besoin de la petite étable qu'elle occupait pour la seconde série des épreuves commencées en fait, après soigneuse désinfection, au printemps 1926.

Dans les poumons du témoin (n° 11), on observe des lésions tuberculeuses progressives, actives, infectantes (tuberculigènes dans les expériences sur les cobayes). Dans ceux du vacciné au contraire (n° 5), on n'en voit pas et c'est seulement à un examen minutieux que l'on rencontre quelques processus éteints, privés de toute action infectante, signe tangible de la victoire remportée par l'organisme vacciné. On a noté qu'une autre chèvre non vaccinée, qui avait reçu dans les veines un dixième seulement de la dose administrée aux deux précédentes, a présenté, elle aussi, comme le témoin n° 11, dans les poumons, des foyers tuberculeux à caractère progressif, actif, infectant (tuberculigènes dans les épreuves sur les cobayes). Des résultats identiques ont été fournis aussi par les inoculations sous-cutanées de contrôle pratiquées sur une chevrette vaccinée et sur une non vaccinée.

2^o EXPÉRIENCES DE STRADELLA.

Une première épreuve de contrôle, effectuée l'automne dernier dans une étable de l'Abattoir public de Stradella sur 7 génisses vaccinées par voie sous-cutanée et 3 non vaccinées, données à l'Institut par les agriculteurs J. Allevi, A. Forni et D. Cantù, fut troublée par la pneumonie septique qui sévissait dans la région; pourtant des lésions tuberculeuses furent rencontrées uniquement chez les non-vaccinées, tandis qu'elles manquaient chez les vaccinées. Sur la planche II sont reproduites les microphotographies des préparations histologiques des poumons, aimablement montées par notre collègue professeur Guido Guerrini, Directeur de l'Institut de pathologie comparée. On observe des lésions granulomateuses tuberculeuses seulement sur les préparations de poumons des génisses non vaccinées (n° 94 et n° 393) et on ne note au contraire rien sur celles des génisses vaccinées (n°s 87, 396, 397).

Cela signifie que la même dose infectante qui, chez les non-vaccinées, avait déterminé un processus tuberculeux, n'avait pas suffi pour le provoquer chez les vaccinées. Les enseignements concernant l'immunité qui découle de cette expérience ont été communiqués par l'un de nous à la sixième réunion de la Société Italienne de Biochimie. Les deux génisses survivantes, retournées dans les élevages d'où elles provenaient, sont encore aujourd'hui en observation.

3^o EXPÉRIENCES DE CASCINAZZA.

L'expérience précédente nous imposait l'obligation de faire sur les bovins une épreuve de contrôle décisive. Celle-ci nous fut rendue encore plus facile grâce au concours désintéressé des agriculteurs G. Allevi et A. Forni.

Cette épreuve, qui réussit d'une manière irréprochable, fut faite dans la propriété de Cascinazza, près de Sannazzaro dei Burgondi. À l'inoculation intraveineuse de contrôle furent soumis, le 8 avril 1926, deux veaux (n°s 3 et 4) vaccinés en février 1925 et revaccinés, toujours par voie sous-cutanée, en février 1926 en injectant à ces veaux, et à deux jeunes vaches

(n°s 1 et 2) non vaccinées (témoins), le virus tuberculeux expressément isolé par nous chez un bœuf du même élevage qui paie un large tribut à la tuberculose. La marche de cette expérience, dans laquelle on éprouvait la résistance des sujets revaccinés, — preuve que nous avons été les premiers à effectuer, — a fourni effectivement la démonstration de leur état réfractaire vis-à-vis de l'infection tuberculeuse rapidement mortelle pour les témoins. Nous possédons des photographies qui montrent, en effet, le dépérissement rapide des témoins morts vingt-sept à trente jours après l'injection d'épreuve, contrastant avec l'aspect florissant des vaccinés qui sont encore aujourd'hui en observation. De mai à octobre, ceux-ci ont présenté une augmentation de poids de 65 kilogrammes pour l'un et de 80 kilogrammes pour l'autre.

Les diverses phases de cette expérience furent suivies par le professeur Pietro Stazzi, directeur de l'Institut supérieur de Médecine vétérinaire de Milan, qui fit une enquête locale à Cascinazza avec le Dr Alexandre Clerici, rédacteur médical du *Corriere della Sera*, par le professeur Emilio Veratti, de l'Université de Pavie, par le professeur Pepeu qui assista à l'autopsie du premier témoin et par les étudiants de quatrième année de l'Institut supérieur de Médecine vétérinaire de Milan, qui, par ordre du directeur, assistèrent à l'autopsie du second témoin.

Pendant le mois d'avril et les premiers jours de mai, la petite étable expérimentale improvisée à Cascinazza fut le but de pèlerinage de nombreux agriculteurs qui voulaient se rendre compte du résultat vraiment suggestif de l'épreuve.

Cette expérience, elle aussi, nous donna quelque appoint pour l'étude du mécanisme de l'immunité vaccinale antituberculeuse.

4^e AUTRES EXPÉRIENCES EN COURS.

Une expérience analogue à celle actuellement poursuivie sur les chèvres au marché aux bestiaux a été commencée au printemps 1926 sur 12 porcs dans la propriété de l'Institut Forlanini, de Pavie. Elle tend à rechercher si l'on peut déterminer par la vaccination, chez les porcs, une résistance plus grande au virus bovin, afin de vérifier ensuite si cet état réfractaire s'étend aussi à l'infection par le virus humain.

L'expérience de contrôle en réalisant l'infection par voie alimentaire, qui devait être commencée pendant l'été sur quelques génisses de M. Papetti di Garlasco, mortes ensuite de maladies intercurrentes, va être reprise.

Une troisième expérience s'organise, en collaboration avec le professeur Maymone à l'Institut expérimental zootechnique de Rome, dans laquelle on tentera d'utiliser l'efficacité du vaccin pour réduire le pourcentage élevé de vaches tuberculeuses qui peuplent les étables de l'Institut.

A Cascinazza nous sommes en train de préparer tout ce qu'il faut pour faire une expérience de contrôle par étroite cohabitation de vaccinés et de témoins avec des vaches atteintes de tuberculose ouverte, qui ne font pas défaut dans cette étable si gravement infectée par la maladie.

Nous ne voulons pas clore cette succincte exposition de l'activité déployée par l'Institut sans rappeler qu'elle s'est manifestée aussi par des conférences à Trieste et à Milan, et qu'après cette dernière fut voté l'ordre du jour suivant : « La réunion tenue par la Société Royale italienne d'Hygiène le 8 juillet 1926, après avoir entendu l'exposé du professeur Alberto Ascoli sur les études expérimentales dans le champ de la zootechnie, pour ce qui a trait à la vaccination antituberculeuse, et spécialement avec le B. Calmette-Guérin, effectuées par l'Institut vaccinogène antituberculeux, prend acte avec satisfaction de la confirmation, dans l'état actuel des études, de l'innocuité du vaccin BCG sur les bovins et de l'action protectrice conférée par lui, et invite le professeur Ascoli à poursuivre les expériences heureusement commencées et à en rapporter les résultats. »

Notons enfin que le nombre des vaccinations est en augmentation continue, rencontrant l'approbation sans conditions des agriculteurs, tandis que s'approche ce qui, à notre avis, devra être pour le BCG la vraie épreuve du feu : le prochain début de l'exploitation économique des premiers vaccinés. De toute façon *il est permis de tirer d'heureux augures, pour cette épreuve, de l'innocuité de nouveau confirmée du vaccin et de la plus grande résistance des vaccinés et des revaccinés, affirmée par les expériences faites au cours de la seconde année de vie de notre Institution.*

ÉTUDE DE LA VACCINATION ANTITUBERCULEUSE PAR LE BCG

(DOCUMENTS DE LA COMMISSION UKRAINIENNE)

Rapporteur : Dr agrégé M. TZEKHNOVITZER.

(Kharkoff, Institut sanitaire et bactériologique de l'Ukraine.
Directeur : Professeur S. ZLATOGOROFF.)

Rapport à la 10^e réunion des Bactériologistes (U. R. S. S.)
dédiée à la mémoire de Metchnikoff, 6 novembre 1926, à Odessa.

Les documents ci-après sont le développement de notre communication très brève publié dans les n°s 7-8, 1926, du Journal *La Médecine prophylactique (Profilacticheskaiia Meditza)*.

Ces documents ont été exposés à la 10^e réunion des bactériologistes au nom de la Commission Ukrainienne du BCG. Faute de temps, le rapport s'est borné aux thèses fondamentales soutenues. Tous les détails de la méthode et des expériences ont été omis. Le but essentiel de cet article est d'apporter la relation de ce que nous avons constaté et observé en collaboration avec les savants qui ont bien voulu s'unir pour étudier collectivement les conditions dans lesquelles s'offre à nous la solution d'un des plus graves problèmes de l'heure présente (1).

(1) Le collège occupé à ces travaux se composait : des anatomo-pathologues professeur K. F. Elenievsky, professeur Kraff-Palé, agrégé A. M. Petroff. De l'Institut bactériologique de Kharkoff : Dr en médecine M. M. Tzehnovitzer, Dr S. P. Grigorovitch, Dr Kochkine, Dr T. A. Caroute. De l'Institut de Médecine vétérinaire expérimentale : Professeur P. D. Agalli, Dr Obouhovsky, Dr M. T. Stepanienko, Dr Koudriavtzev. De l'Institut pour les tuberculeux de Kharkoff : Dr B. L. Jakhnis (chef du Service des Enfants à l'Institut pour les tuberculeux), Dr H. I. Goldenberg et Dr A. B. Trakhtmanne.

Les expériences furent commencées après une suite de délibérations de la Commission Ukrainienne pour l'étude du BCG, organisée à la section épidémico-sanitaire du Commissariat de la santé du peuple de l'Ukraine (N. K. Z. U.). Elle se composait : de la section épidémico-sanitaire du N. K. Z. U. Dr A. N. Marzéeff, Dr Ja. P. Bortkévitch; de la Section tuberculeuse du N. K. Z. U. — Dr B. Trakhtmanne; de la Protection de la Maternité de l'Enfance: Dr E. N. Fédotova; de l'Institut bactériologique de Kharkoff, pro-

La Commission Ukrainienne décida, d'après mon rapport préliminaire, l'étude de la question du BCG dans trois directions, à savoir :

- 1^o Contrôle de la non-virulence de la souche;
- 2^o Contrôle des propriétés vaccinantes de la souche sur les rongeurs expérimentaux et sur les bovins;
- 3^o Prémunition des nouveau-nés d'après le schéma de Calmette.

Il faut remarquer que la prémunition des nouveau-nés avait été sanctionnée dès le moment où l'on eut constaté la résistance très manifeste des rongeurs de laboratoire aux injections du BCG à doses massives.

En même temps j'attirais l'attention de la Commission sur le fait que l'étude histologique de la réaction des tissus chez quelques animaux devait entraîner des recherches analytiques toutes spéciales (voir *Médecine prophylactique* de 1925, n°s 9-10).

C'est ainsi que fut conçue et décidée l'étude du BCG à Kharkoff.

Au cours du travail, cette question, subdivisée en plusieurs thèmes, étudiés séparément, fut distribuée entre ceux des membres du collège qui prêtèrent leur concours.

La culture de la souche BCG obtenue du professeur S. V. Korchoune, qui lui-même l'avait reçue du professeur Tarassévitch, fut soumise à l'étude à l'Institut bactériologique de Kharkoff.

Le premier repiquage de la culture fut fait le 6 juin 1925 sur le milieu ordinaire (pommes de terre) préparé d'après Calmette. En même temps, on la réensemencé sur le milieu liquide à base de pommes de terre que j'avais adopté (1 kilogramme de pommes de terre épluchées, deux litres d'eau glycérinée à 5 p. 100 porté à l'autoclave pendant dix minutes à deux atmosphères : filtration à travers l'ouate, pH : 6,8-7,0 ; stérilisation quinze minutes, à 1 1/2 atmosphère), et le milieu de Sauton.

professeur S. I. Zlatogoroff; Dr en médecine M. M. Tzekhnovitzer. Dr S. P. Grigorovitch. De l'Institut pour les tuberculeux : professeur I. I. Fainchmidt; Dr B. L. Jakhnis. De l'Institut de Médecine expérimentale vétérinaire : professeur P. D. Agalli, Dr A. T. Stepanienko.

Les pédiatres : Dr Jampolsky, Dr Prochkine et Dr Deikhes ont aussi pris part aux délibérations de cette Commission.

La culture s'acclimata parfaitement dans ces milieux et elle s'y maintient aujourd'hui.

En outre, pour étudier les qualités *tuberculinigènes* de la souche BCG, on l'entretenait sur le bouillon ordinaire (viande-peptone-glycérine), employé pour les cultures tuberculeuses.

Le pouvoir tuberculinigène de la souche BCG a été étudié avec le concours des D^rs I. Goldenberg et T. Caroute sur les animaux d'expériences, et du D^r A. Trakhtmanne sur les personnes adultes et les enfants (1).

Le tableau qui suit résume les résultats de ces expériences :

TABLEAU I.

	DOSE MORTELLE sous-cutanée pour les cobayes tuberculeux			RÉACTION INTRACUTANÉE chez les cobayes tuberculeux après quarante-huit heures			
	0,2	0,15	0,1	0,002	0,001	0,0005	0,0001
Doses	0,2	0,15	0,1	0,002	0,001	0,0005	0,0001
Tuberculine tbc virulente.	+	+	0	+	+	+	+
Tuberculine BCG : :	+	0	0	+	+	+	+

Ainsi, bien que la dose mortelle de la tuberculine préparée selon le type « vieille tuberculine » avec des bacilles BCG fût un peu plus faible que celle de la tuberculine obtenue des bacilles tuberculeux virulents, elle présentait une toxicité analogue à celle des tuberculines ordinaires.

La réaction intracutanée, contrôlée après quarante-huit heures sur les cobayes tuberculeux d'après la nécrose d'infiltration et l'hyperémie, comparativement avec les témoins correspondants, s'est manifestée également après l'injection de tuberculine des bacilles virulents et après l'injection de tuberculine des bacilles BCG.

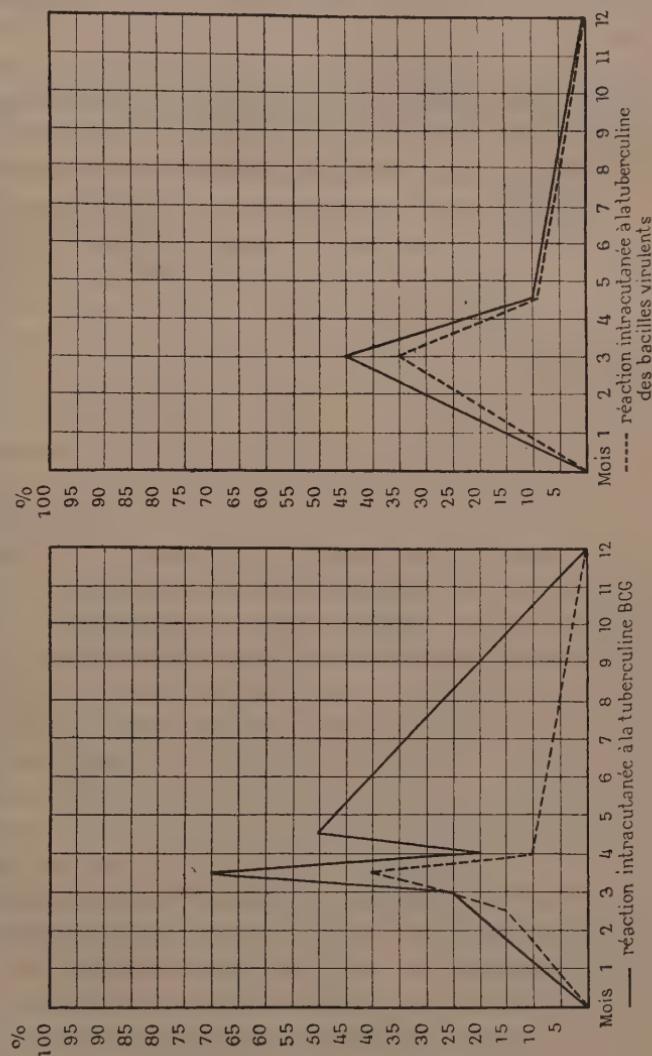
Les tableaux qui suivent expliquent, dans les limites des expériences, comment réagissent les organismes des rongeurs infectés par les bacilles BCG, contre les tuberculinations faites ultérieurement avec les tuberculines du type vieille tuberculine des bacilles tuberculeux virulents et des bacilles BCG.

(1) L'étude des documents du Dr Trakhtmanne se poursuit actuellement.

Nous avons effectué ces réactions sur 100 cobayes et 50 lapins.

Pour juger de l'effet parallèle des deux tuberculines, les

TABLEAU II. — Susceptibilité de la peau des cobayes infectés par le BCG et par les virulent à l'égard de la tuberculine des bacilles TBC virulents et de la souche BCG.



Infection des cobayes par le BCG per os.
— réaction intracutanée à la tuberculin

Infection des cobayes par le BCG, sous-cutanée.
— réaction intracutanée à la tuberculin
des bacilles virulents

Les tableaux ci-après résument les résultats d'au moins 500 réactions intracutanées sur les cobayes et de 300 réactions intracutanées et oculaires sur les lapins.

Les tableaux II et III nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

TABLEAU III. — Réactions tuberculiniques sur les lapins infectés par la souche BCG et par les bacilles TBC virulents.

LAPINS	RÉACTIONS INTRACUTANÉES		OPHTALMO-RÉACTIONS	
	Tuberculine de tbc virulents	Tuberculine BCG	Tuberculine de tbc virulents p. 100	Tuberculine BCG p. 100
Infectés par BCG.	0	0	+ 100	+ 100
Tuberculeux . . .	±	±	100	100
Bien portants . . .	0	0	0 100	0 100

1° Les cobayes infectés par la souche BCG devenaient généralement sensibles à la réaction tuberculinique intracutanée : pourtant cela n'a pas toujours eu lieu, ni avec tous les cobayes. Ainsi la réaction était le plus intense entre deux mois et demi et quatre mois et demi après l'infection par le BCG et, même dans ces délais, il n'y avait que 70 p. 100 des cobayes infectés *per os* qui réagirent positivement, et seulement 45 p. 100 de ceux qui avaient été infectés par la voie sous-cutanée.

Notre attention fut attirée surtout par le fait que la sensibilité des cobayes à la tuberculine BCG fut toujours plus grande qu'à celle de la vieille tuberculine ; ce qui pouvait être expliqué par l'activité différente des tuberculines des types *humanus* et *bovinus* (BCG) ; à ces données du tableau II il faut ajouter que les cobayes infectés par BCG par voies intrapéritonéale et intracardiaque réagirent négativement aux inoculations intracutanées des deux tuberculines. Les cobayes tuberculeux réagirent positivement dans la proportion de 100 p. 100 aux deux tuberculines sans manifester de différence pour l'une d'entre elles. L'intensité de la réaction de ces cobayes tuberculeux fut beaucoup plus vive que celle des cobayes infectés par BCG : chez les cobayes tuberculeux, on observait de la

nécrose; chez les cobayes infectés par le BCG seulement de l'infiltration et de l'hyperémie. Les cobayes bien portants ne présentaient aucune réaction.

2^e Quant aux lapins, le tableau III nous l'indique, la réaction intracutanée, même chez les animaux tuberculeux, n'avait pas un caractère positif bien net. L'ophtalmo-réaction chez les lapins tuberculeux, ainsi que chez ceux infectés par BCG, donna, dans 100 p. 100 des cas, des résultats positifs.

L'intensité de l'ophtalmo-réaction fut très vive chez les lapins tuberculeux et plus faible chez les infectés par BCG.

Les lapins sains ne donnèrent pas d'ophtalmo-réaction positive.

On peut donc admettre que la souche BCG *in vivo* sensibilise les rongeurs aux inoculations ultérieures de tuberculine. Nos constatations correspondaient d'une manière frappante aux observations faites sur les bovins (en collaboration avec M. le professeur N. D. Agalli et le Dr B. J. Obouhovsky).

Les bovins prémunis par BCG ont été infectés six-huit mois après, en même temps que des témoins, par voie intraveineuse avec 0,005 milligramme de *T. bov.* Vallée. Pas un des témoins (4), à la suite de cette inoculation intraveineuse, ne manifesta d'ascension thermique, tandis que tous les pré-munis (13) donnèrent une poussée thermique typique, correspondant à la réaction tuberculinique.

En résumé, il faut conclure que la souche BCG est *tuberculinigène* parce que, *in vitro*, elle produit une tuberculine de toxicité ordinaire et que, *in vivo*, dans certaines conditions, elle sensibilise l'organisme animal envers les inoculations ultérieures de tuberculine et de bacilles tuberculeux.

La question de *l'absence du pouvoir pathogène* de la souche BCG fut étudiée en collaboration avec le professeur Elenievsky et le Dr Kochkine, quant aux *rongeurs expérimentaux*, et en collaboration avec le professeur Agalli, les Drs Obouhovsky, Stpanienko et Grigorovitch, quant aux gros animaux *bovins* et aux *poulains*. Avant la lecture des tableaux que nous reproduisons ci-après, nous devons faire quelques remarques sur les conditions nécessaires à observer pendant les expériences sur l'innocuité de la souche BCG. Si les conditions indiquées ci-après ne sont pas réalisées, de telles expériences, accom-

pagnées de résultats douteux, n'ont aucune valeur objective et scientifique.

Les animaux choisis pour l'expérimentation doivent naturellement être indemnes de toute infection tuberculeuse spontanée. On s'adressera donc à des élevages complètement sains, dont les jeunes sujets seront isolés pendant au moins deux semaines de tout contact avec des animaux tuberculeux ou suspects. On s'assure que la croissance est normale et, par la réaction tuberculinique thermique, que toute suspicion d'infection tuberculeuse spontanée peut être écartée. Ce n'est qu'alors qu'on fait passer ces rongeurs dans un autre local spécial, isolé, réservé exclusivement aux expériences.

Pour l'entretien ultérieur de ces rongeurs, on s'efforcera d'exclure toute possibilité de contagion tuberculeuse accidentelle.

Ils seront soignés par un serviteur spécial, placés dans des cages neuves (ou bien, si celles-ci ont été déjà employées, elles doivent être stérilisées à l'autoclave), avec des augets neufs, et on se servira de paniers particuliers pour transporter ces animaux au laboratoire, ainsi que de plateaux et d'instruments spéciaux pour en faire les autopsies.

Prenant en considération que les expériences avec le BCG, comme en général toutes celles relatives à la tuberculose expérimentale sont de longue durée, il faut convenir que toutes ces conditions ne peuvent pas être aisément réalisées et qu'elles nécessitent une attention et des efforts considérables.

Il est enfin nécessaire d'apporter les plus grands soins à l'entretien de la culture BCG elle-même, pour éviter sa contamination accidentelle par une autre souche.

Les gros animaux (bovins) sont, bien entendu, choisis parmi ceux qui ne réagissent sûrement pas à la tuberculine.

Les poulains peuvent cependant être employés sans tuberculisation préalable.

Les détails techniques ne sont pas non plus à négliger pour les inoculations de ces animaux. Pour les injections intraveineuses, il est nécessaire d'employer l'émulsion BCG aussi homogène et aussi finement préparée que possible. On obtient le mieux cette condition en agitant la masse des bacilles BCG avec des billes de verre, d'abord presque à sec, puis en ajoutant l'eau physiologique de dilution jusqu'à la concentration néces-

saire. On peut aussi obtenir une émulsion très fine avec le mortier. Il est nécessaire de procéder aux injections intracardiaques chez le cobaye avec une *très grande lenteur*.

Malgré toutes les précautions prises, il faut se rendre compte que la mortalité par causes mécaniques est toujours forte parmi les cobayes soumis à l'injection intracardiaque, surtout avec les émulsions BCG concentrées.

Parfois, quand la préparation n'est pas assez fine, des amas de BCG s'arrêtent dans le péricarde, ou bien se fixent dans le parenchyme des poumons, provoquant dans les endroits correspondants des lésions spécifiques locales.

En pratiquant l'injection intrapéritonéale de BCG, il faut occasionner le moins possible de traumatismes aux tissus et aux vaisseaux de l'animal. Dans ce but, il est préférable d'utiliser une aiguille mousse et d'introduire celle-ci de manière à éviter de blesser mécaniquement les organes parenchymateux (par exemple le foie). Souvent il arrive que, ces conditions n'ayant pas été observées (sans qu'il en résulte d'accident mortel pour l'animal d'expérience), on blesse un vaisseau sanguin et on répand dans la circulation le BCG introduit, ce qui peut avoir une grande influence sur les résultats des lésions observées dans la suite. Pour l'infection *per os*, le moyen le plus commode consiste à faire ingérer l'émuulsion de BCG concentrée par la voie buccale, à l'aide d'une pipette graduée dont l'extrémité fine a été bien émoussée par une fusion à la flamme du chalumeau.

L'ingestion doit être faite sans user de violence pour éviter l'aspiration de la matière. Il n'est absolument pas recommandé de faire pénétrer la sonde dans l'estomac, car il peut arriver qu'on introduise alors l'émuulsion microbienne dans les poumons et non dans le tube digestif.

Enfin, lorsqu'on injecte par voie sous-cutanée, il faut éviter de blesser un muscle ou un gros vaisseau, et aussi de pénétrer dans le péritoine, car ces fautes opératoires peuvent modifier radicalement les voies de propagation des bacilles BCG dans l'organisme du cobaye.

Tous les détails décrits ci-dessus sont d'une grande importance pratique. C'est pourquoi on ne doit en négliger aucun.

D'après le tableau IV on voit que l'épreuve de la *non-viru-*

TABLEAU IV. — *Épreuve de la virulence*
On a employé la culture du BCG âgée de vingt à quarante jours.

Intracardiaque.	Per os.	Sous-cutanée.	Intra-péritoncale.	MQDR d'infection	NOMBRE de cobayes	DOSES en milligrammes	PREMIER POIDS et son changement au cours de l'expérience	MORT par causes étrangères	TUÉS	UTILISÉS pour l'inoculation par le virus.	TEMPS d'observation
					6	100 à 200	+ 200 à 300. + 70 à + 460	3	3	—	15 jours à 13 mois
					25	20 à 200	+ 200 à 650. + 40 à + 545	4	6	15	6 jours à 13 mois
					111	100 à 300	+ 80 à 280. + 160 à + 580	27	4	80	6 jours à 13 mois
	3		100			250 à 270 + 7 à + 165	2	1	—	—	46 jours à 5 mois et 4 jours

de BCG sur les cobayes.

Les repiquages attestent la vitalité des cultures.

AUTOPSIES	BACILLES acido-résistants trouvés à l'examen microscopique	EXAMEN HISTOLOGIQUE	
Phénomènes produits l'inoculation du BCG	Phénomènes accessoires		
encapsulés intrapérito-naux avec bacilles o-résistants, adénites ntériques et ingui- s, épaississements ux sur l'épiploon.	Péritonite chez un des cobayes. 2 ont de la pneumonie et une septicémie à diplocoques.	Chez 4 cobayes dans le foie, la rate, les poumons et dans les glandes sous- lombaires. Chez 6 cobayes dans des abcès intrapérito- naux.	Cellules géantes dans la rate chez 3 cobayes. Abcès spécifiques intra- péritonéaux chez tous.
s sous-cutanés au t d'inoculation de la seur d'un pois ou e noix; adénites insi- antes de l'aine, de selle, des ganglions chiques et mésenté- res.	Chez 1 cobaye, phlegmon à sta- phylocoques. 2 ont de la pleurésie avec streptocoque dans le sang du cœur. 2 ont des points grisâtres non spécifiques aux poumons.	Dans les abcès sous- cutanés. Un co- baye a des bacilles dans la rate et dans le foie.	Abcès sous-cutanés spécifiques. Pas de changements spécifiques dans les organes pa- renchymateux.
es inguinales mésen- ques, bronchiales et péricutanées de la sseur d'une tête ngle ou d'une petite tête pendant les six nières semaines s quoi les adénites araissent.	2 cobayes ont dans les poumons des foyers pneumo- niques avec pré- sence de diplo- coques. 25 cobayes ont des infections diverses accessoires.	Ne furent pas dé- couverts.	On découvrit chez quelques cobayes des cellules géantes typiques et non typiques dans la rate et les ganglions de l'aine. Chez la plupart des co- bayes aucun changement spé- cifique dans les organes paren- chymateux n'a été découvert.
es multiples de la sseur d'une tête ngle ou d'un petit ot. Foyer inflam- matoire dans la partie enne du poumon chez un cobaye. s spécifiques dans muscle cardiaque et le péricarde chez	2 cobayes ont des infections acces- soires.	Dans l'abcès et dans le foie.	Cellules géantes épithéliales dans les poumons, le foie, la rate et dans les abcès du muscle cardiaque.

TABLEAU V. — *Épreuve de la non-virulence du BCG pour les cobayes*
1/3 de la dose mortelle de toxine diphtérique. La culture de la

Sous-cutanée.	Intra-péritonéale.	Intracardiaque.	MODE d'infection	NOMBRE de cobayes	DOSSES BCG en milligrammes	PREMIER POIDS et poids au cours de l'expérience	MORT par causes étrangères	SACRIFIÉS	VIVANTS	PIÉLAI d'observation
				9	5 à 18	290 à 380 — 90 à + 140	7	—	2	7 jour à 2 mois
				4	25	310 à 360 + 20 à + 70	1	—	3	48 jour à 2 mois
				9	25 à 50	330 à 380 — 10 à + 170	4	—	8	4 mois à 2 mois

lence de la souche BCG a été fournie par une expérience portant sur 145 cobayes, dont 50 ont été autopsiés et examinés histologiquement; les 95 autres, suivant le plan du travail, furent employés ensuite pour éprouver les qualités vaccinantes de la souche BCG. Les conclusions qui s'en dégagent peuvent être résumées ainsi :

Les cobayes sains supportent bien les quantités massives de BCG, introduites par différentes voies, à condition qu'aucune infection étrangère n'intervienne. Leur poids s'est normalement accru. Ceux qui ont succombé à des infections étrangères et ceux qui furent sacrifiés pour être autopsiés ne pré-

ont reçu, deux semaines avant l'introduction du BCG,
et âgée de quinze jours en milieu liquide des pommes de terre.

AUTOPSIES		BACILLES acido-résistants trouvés à l'examen microscopique	EXAMEN HISTOLOGIQUE
Phénomènes produits par l'injection du BCG	Phénomènes accessoires		
éissement et inflammation du péricarde. Les cobayes ont un abcès spécifique en plein muscle cardiaque.	2 cobayes montrent de l'hépatisation non spécifique des parties supérieures ou inférieures du poumon. 3 ont des infections étrangères à diplococques. 2 ont un exsudat dans la cavité intrapéritonéale et pleurétique.	Chez 4 cobayes dans les poumons, la rate, le foie, dans le péricarde et dans l'abcès du muscle cardiaque.	Dans les organes parenchymateux, on n'a pas observé d'altération spécifique. Dans le foie, des îlots de nécrose d'origine toxique avec régénération ralentie de la cellule du foie. 1 cobaye a des formations réticulaires tuberculoïdes avec des cellules géantes dans la rate.
ès spécifiques intrapéritonéaux.	Infection septique à diplocoques.	Dans les abcès intrapéritonéaux.	Des cellules géantes dans les poumons, la rate, le foie et dans les abcès intrapéritonéaux.
énite insignifiante, paississement des tissus à l'endroit de l'injection.	Injection étrangère à staphylocoques.	Ne furent pas trouvés.	Des altérations spécifiques n'ont pas été signalées.

sentèrent aucune lésion tuberculeuse apparente, sauf des adénites parfois nettement visibles, et des abcès locaux sous-cutanés ou intrapéritonéaux. On trouvait alors constamment des bacilles BCG aux endroits où se développaient des réactions locales, mais pas toujours dans les organes parenchymateux. Histologiquement, les lésions locales avaient la structure des granulomes spécifiques, et dans les organes parenchymateux on constatait l'apparition de cellules géantes et épithélioïdes, mais on n'a jamais pu observer la formation de tubercules dans les conditions des expériences et dans les délais d'observations.

TABLEAU VI. — Épreuve de non-virulence du BCG sur les cobayes à partir du moment de l'infection. (Avoine, eau et foin stérilisés.)

	MODE d'infection	NOMBRE de cobayes	DOSSES en milligrammes	Poids initial et ses modifications au cours de l'expérimentation	MORT par causes étrangères	SACRIFIÉS	VIVANTS	DÉLAI d'observation
Sous-cutanée.	Intra-cardiaque.	6	10 à 40	280 à 330 — 80 à + 40	5	1	1	7 jours à 2 mois et 12 jours
	Intra-péritonéale.	5	100	280 à 330 — 60 à — 10	5	—	—	22 jours à 1 mois et 6 jours
		15	5 à 100	290 à 410 — 90 à + 170	6	—	9	1 mois à 2 mois

La résistance considérable des cobayes sains, même contre les doses massives de BCG, s'étant montrée évidente, on examina comment se comportent les cobayes vis-à-vis de l'introduction du BCG, quand ils sont affaiblis : 1^o par l'introduction préalable d'une dose non mortelle de toxine diphtérique; 2^o ou bien par un régime hypo-avitaminé. Les tableaux suivants montrent les résultats de ces expériences.

Ainsi (tableau V) 22 cobayes, affaiblis par l'injection préalable de toxine diphtérique, ont été mis en expérience; 9 ont été étudiés histologiquement et 13 étaient encore vivants et dans un état satisfaisant à la fin de l'expérience. Comme nous le voyons d'après ce tableau, aucun processus tuberculeux visible à l'examen microscopique n'a été signalé. On n'observait que des altérations locales spécifiques avec présence inconstante de cellules géantes dans les organes parenchymateux. En outre, on découvrait dans le foie des îlots miliaires, non spécifiques, de nécrose toxique, avec régénération ralentie des

vitaminés. Les cobayes sont tenus à la diète avitaminée et la culture BCG : deux semaines, repiquage constamment fécond.)

AUTOPSIES		BACILLES acido-résistants trouvés à l'examen microscopique	EXAMEN HISTOLOGIQUE
Phénomènes produits par l'inoculation du BCG	Phénomènes accessoires		
cobaye a un abcès autour du péricarde.	Péricardite, amaigrissement, hépatisation des poumons (non spécifique).	Dans les poumons, la rate et dans l'abcès sur le péricarde.	Pas d'altérations spécifiques dans les organes parenchymateux.
abcès spécifiques limités intrapéritonéaux sur l'épiloïdon, la rate et le foie.	Amaigrissement. Inflammation des poumons (non spécifique).	Dans les poumons, la rate, le foie et dans les abcès.	Abcès spécifiques intrapéritonéaux, dans les organes parenchymateux, pas d'altérations spécifiques.
filtrations sous-cutanées et abcès aux points d'inoculation qui parfois s'ouvrent et se cicatrisent.	Amaigrissement.	Dans les abcès sous-cutanés et dans la rate.	Abcès spécifiques sous-cutanés. Cellules géantes atypiques dans la rate.

cellules du parenchyme du foie. Ces processus n'allèrent jamais jusqu'à la formation de tubercules spécifiques microscopiques.

D'autre part (tableau VI) 26 cobayes ont été affaiblis par la diète avitaminée. 18 furent étudiés histologiquement. Les autres étaient encore vivants à la fin de l'expérience. La diète avitaminée a provoqué l'amaigrissement progressif. Pourtant l'inoculation du BCG n'a pas fait apparaître chez ces animaux de processus tuberculeux. Ses effets se bornèrent à des réactions locales d'intensité diverse.

Les expériences résumées dans les tableaux IV, V et VI se rapportent à 193 cobayes, dont 118 étaient vivants au moment des examens ou furent utilisés pour les expériences de contrôle avec les *b. virulents*. Sur les 75 qui résistèrent, quelques-uns ont succombé, d'autres furent sacrifiés et étudiés histologiquement. Tous les matériaux destinés à l'étude histologique furent répartis d'après le mode d'inoculation comme suit : intrapéri-

TABLEAU VII. — *Épreuve de non-virulence du BCG sur les lapins. Cultures à l'échelle industrielle.*

<i>Per os.</i>	Intrapéritonéale.	Sous-cutanée.	Intraveineuse.	MORTE d'infection	NOMBRE de lapins	DOSSES en milligrammes	Poids initial et ses modifications au cours de l'expérimentation	MORT par causes étrangères	SACRIFIÉS	UTILISÉS pour l'épreuve par les virulents	DÉLAI d'observation
					15	10 à 100	740 à 2.485 — 485 à + 1.525	10	5	—	17 jours à 41 mois et 8 jours
					14	100 à 200	1.040 à 1.640 + 350 à + 1.510	3	3	8	6 semaines à 12 mois
					6	100 à 200	1.100 à 1.700 — 200 à + 1.530	4	2	—	8 jours à 12 mois
					56	100 à 200	+ 110 à 1.640 + 115 à + 1.250	33	3	20	4 jours à 12 mois

BCG âgée de vingt à quarante jours. Répiquage toujours fécond.
mide.

AUTOPSISES		BACILLES acido-résistants trouvés à l'examen microscopique	EXAMEN HISTOLOGIQUE
Phénomènes produits par l'inoculation du BCG	Phénomènes accessoires	Coccidioses; cysticerques. Infections étrangères produites par diplocoques.	Chez quelques lapins dans les poumons et la rate.
Tubercules dans les poumons; hépatisation d'anche des poumons; adénites. Les tubercules se résorbent au bout de quelque temps (six mois).			Tubercules spécifiques dans les poumons; cellules épithélioïdes géantes dans le foie, la rate. Dans un cas tubercule épithélioïde dans la rate. Thrombose des vaisseaux dans les poumons.
abcès spécifiques limités, sous-cutanés à l'endroit de l'injection.	Coccidioses; cysticerques et infections étrangères produites par coccobacilles.	Dans les abcès; plus rarement dans la rate et dans les ganglions inguinaux.	Abcès locaux sous-cutanés à l'endroit de l'inoculation à caractère des granulomes spécifiques, parfois avec corpuscules calcaires entourés de tissu fibreux.
abcès intrapéritonéaux limités.	Cysticerques, coccidioses.	Dans les abcès en quantité insignifiante, rarement dans le foie.	Abcès intrapéritonéaux à caractère de granulomes spécifiques, parfois avec foyers de nécrose et ceinture de tissus granuleux et fibreux. Cellules géantes dans les ganglions lymphatiques inguinaux, du foie et de la rate.
changements spécifiques macroscopiques n'ont pas été signalés.	Coccidioses, cysticerques.	Dans les poumons et la rate.	Cas de lésions spécifiques dans les organes parenchymateux.

tonéaux, 12; sous-cutanés, 17; *per os*, 31; intracardiaques, 15.

Le délai écoulé, depuis l'inoculation des bacilles BCG aux cobayes soumis à l'étude histologique, atteignait cinq mois pour ceux inoculés par voie intracardiaque et jusqu'à treize mois pour tous les autres.

L'absence de propriété pathogène de la souche BCG a été vérifiée aussi sur des lapins. Les résultats en sont résumés dans le tableau VII.

Comme on le voit par ce tableau, sur 91 lapins, 63 furent examinés histologiquement, et seulement 28 restés vivants furent réservés aux expériences de vaccination. Ce grand pourcentage de mortalité des lapins a été dû à la coccidiose et au cysticerque. Les faits essentiels qui se dégagent du tableau VII sont les suivants :

L'inoculation des différentes doses du BCG aux lapins, comme aux cobayes, provoqua des phénomènes locaux spécifiques d'intensité variable ayant l'aspect de granulomes spécifiques localisés. Les tubercules spécifiques qui se forment dans les poumons après l'inoculation intraveineuse de l'émulsion de BCG aux lapins présentent un intérêt particulier en raison de leur caractère bénin.

Les infiltrations spécifiques, miliaires et bénignes de cellules épithélioïdes, que le microscope permet de déceler, peuvent être rencontrées dans d'autres organes parenchymateux (par exemple dans la rate). Cela s'explique facilement par la pénétration des bacilles BCG dans la circulation générale. Mais le tissu pulmonaire qui contenait des tubercules BCG, broyé et introduit sous la peau d'autres lapins et cobayes, n'a jamais développé chez ces derniers de processus tuberculeux. *Le tubercule produit par les bacilles BCG n'est donc pas réinoculable.*

On pouvait constater que, après six mois, chez les lapins qui avaient reçu le BCG dans les veines et qu'on avait maintenus en observation, à la place des tubercules typiques que leurs témoins, sacrifiés le deuxième et le troisième mois après l'injection de BCG présentaient, il n'était plus possible d'en retrouver d'autres traces que quelques cellules conjonctives comme reliquat de la réaction du tissu pulmonaire, et après onze mois, on ne parvenait même plus à découvrir ces cellules conjonctives.

Ainsi, le tubercule spécifique qui se forme dans les poumons des lapins après l'inoculation intraveineuse de BCG est une réaction locale et spécifique du tissu. Mais cette réaction est bénigne puisqu'au bout de quelque temps il n'en reste plus de traces et qu'elle n'est pas réinoculable.

Les observations prolongées pendant une année ont donc fourni la preuve de la résistance nettement accusée des rongeurs contre la culture BCG. Cependant, en présence des perspectives pratiques de la vaccination Calmette, il est nécessaire de prendre en considération la stabilité des caractères biologiques de cette culture.

Par suite, il faut s'attacher à savoir s'il est possible de rendre à la souche BCG la virulence initiale du bacille bovin d'où elle provient, par les passages à travers l'organisme animal.

A cet égard, les faits suivants peuvent être cités : huit séries parallèles d'animaux de passage ont été observées. Deux séries avaient pour source première d'infection 0 gr. 004 de BCG pour la première série, passages sur 10 cobayes, pour la deuxième également sur 10 cobayes. Les six autres séries avaient été inoculées avec 20 milligrammes de BCG. Troisième série : 10 lapins. Quatrième : 6 cobayes. Cinquième : 10 cobayes. Sixième : 6 cobayes. Septième : 5 lapins et 2 cobayes. Huitième : 3 lapins. A l'exception des infections initiales, faites avec la culture de BCG pure, toutes les suivantes se faisaient par l'inoculation, à chaque animal de passage, de l'émulsion des organes de l'animal précédent, celui-ci étant sacrifié un mois après l'inoculation. On choisissait comme matériel d'infection les fragments d'organes qui semblaient, ne fût-ce qu'au plus léger degré, suspects de recéler des lésions cellulaires tuberculeuses. Toutes les inoculations étaient faites sous la peau, et tous les animaux de passage furent autopsiés et soumis à l'examen histologique le plus attentif.

Lorsque l'inoculation initiale du BCG avait été sous-cutanée, on prenait, pour le passage, le produit de l'infiltration ou de l'abcès sous-cutané. Si le BCG avait été inoculé dans la veine, on choisissait pour le passage le tissu pulmonaire contenant des tubercules. En outre, on utilisait toujours aussi, pour le passage, le tissu de la rate et les ganglions lymphatiques.

L'examen histologique et bactériologique affirmait toujours

la présence, dans les organes des animaux de passage, de bacilles acido-résistants. Cependant ces expériences, faites dans les conditions indiquées ci-dessus, n'ont jamais permis d'observer, soit macro, soit microscopiquement, l'apparition de processus tuberculeux.

Nous les poursuivons encore actuellement. Mais, jusqu'à présent, nos tentatives de communiquer à la souche BCG, par les passages successifs de tissus d'organes, la faculté de provoquer un processus tuberculeux dans l'organisme des rongeurs, ont constamment échoué.

La souche BCG s'est donc manifestée, dans les expériences sus-décrites, comme privée d'une manière stable de propriété tuberculigène transmissible. 44 cobayes et 18 lapins de passage furent examinés histologiquement, ce qui fait qu'au total, avec les animaux dont il a déjà été parlé, nous avons étudié histologiquement les organes de 119 cobayes et 81 lapins.

* * *

L'épreuve de *non-virulence* de la souche BCG pour les *bovins* et les *poulains* fut faite avec la collaboration du professeur Agalli, du Dr Grigorovitch, du Dr Obouhovsky et du Dr Stepanienko.

Les détails de ces expériences sont résumés dans le tableau VIII.

On inocula avec le BCG 15 bovins et 2 poulains. Le poids des bovins oscillait entre 54 kilogrammes et 204 kilogrammes. Le poids des poulains était de 88 à 140 kilogrammes. De ces 15 bovins, 13 furent inoculés par voie sous-cutanée avec des doses de 83 à 300 milligrammes de BCG, et 2 dans la veine avec des doses de 100 à 200 milligrammes de BCG. Les poulains ont été inoculés avec une dose de 200 milligrammes de BCG, l'un dans la veine, l'autre par voie sous-cutanée. On garda les bovins en observation pendant six, sept et huit mois et demi avant de les éprouver avec la souche virulente Vallée. Pendant ce temps ils augmentèrent de poids de 18 à 180 kilogrammes et se maintinrent en parfait état de santé. Les poulains furent observés douze à treize mois et le poids s'était accru de 160 à 186 kilogrammes. La réaction locale, ayant l'aspect d'infiltration sous-cutanée compacte, se maintenait chez quelques-uns durant

sept à huit mois ; chez d'autres, elle se maintient encore en ce moment (c'est-à-dire seize mois après l'infection), et chez certains elle avait déjà disparu au bout de cinq mois.

Dans le but d'étudier les lésions anatomo-pathologiques, on sacrifia 2 bovins qui furent autopsiés, en présence de la Commission, avec la participation des anatomo-pathologistes professeur Elenievsky et agrégé Petroff, des médecins vétérinaires professeur Agalli, Dr Obouhovsky et Dr Stepanienko et de tous les collaborateurs de la Commission.

Le bovin n° 6 qui avait reçu, six mois auparavant, par voie sous-cutanée, 83 milligrammes de BCG, se trouvait en bon état apparent et avait augmenté de poids de 18 kilogrammes (il pesait d'abord 73 et maintenant 91 kilogrammes). On ne lui trouva aucune trace de lésion macroscopique de tuberculose. On extirpa, à l'endroit de l'injection, sous la peau du cou, un fragment de tissu conjonctif infiltré, compact, qui, du vivant de l'animal, paraissait contenir à son centre une masse dure. Histologiquement on constata la structure d'un granulome spécifique avec une grande quantité de bacilles acido-résistants BCG, qui se coloraient très bien par le procédé de Ziehl. Les ganglions bronchiques, quelque peu augmentés de volume, et les ganglions mésentériques hypertrophiés ne montrèrent à l'examen histologique que de l'hyperplasie.

Chez le bovin n° 19, qui avait reçu, huit mois et demi auparavant, dans la veine, 200 milligrammes de BCG (il était en excellent état apparent, ayant augmenté de poids de 120 à 300 kilogrammes, soit 180 kilogrammes), on ne trouva nulle part de tubercules, ni à l'examen direct, ni à l'étude microscopique.

Ces autopsies démontraient que l'*inoculation d'énormes doses de BCG aux bovins est pratiquement tout à fait inoffensive*.

Pour répondre à la question de savoir si la souche BCG n'a pas subi quelques changements dans ses caractères biologiques pendant son séjour dans l'organisme du bovin (six à huit mois et demi), dans le sens du renforcement de sa virulence, on a inoculé à des cobayes et à des lapins les produits prélevés sur les deux bovins. 2 cobayes et 2 lapins ont reçu le prélèvement de l'infiltration locale du granulome spécifique du bovin n° 6 contenant une grande quantité de bacilles acido-résistants.

2 cobayes et 2 lapins le produit des ganglions mésentériques, 2 cobayes et 2 lapins celui des ganglions péribronchiques, 2 autres cobayes et 2 lapins ont reçu l'émulsion du ganglion bronchique du bovin n° 19. Ces cobayes et lapins furent conservés, ceux du bovin n° 19 pendant trois mois et demi et ceux du bovin n° 6 pendant quatre mois. L'autopsie de ces animaux, sacrifiés après ces délais, démontre l'absence de tuberculose. L'augmentation du poids et de la formation de graisse blanche témoignèrent de leur très bon état de santé.

Cette expérience, ajoutée à celles relatives aux passages successifs d'animal à animal, atteste le caractère de la *stabilité de la souche BCG*, en même temps que son *innocuité pratique*. Aussi, nous basant sur les observations faites sur 245 cobayes, 117 lapins, 15 bovins et 2 poulaillers infectés par BCG, parmi lesquels 127 cobayes, 89 lapins et 2 bovins ont été étudiés au double point de vue anatomo-pathologique et histologique, nous pouvons affirmer pour ce qui concerne la non-virulence de la souche BCG ce qui suit :

1° La souche BCG est *tuberculinigène* puisque, *in vitro*, elle produit une tuberculine de toxicité normale et que, *in vivo*, dans certaines conditions, bien que non constamment peut-être, elle sensibilise l'organisme animal envers l'inoculation subséquente de tuberculine ou de bacilles tuberculeux.

2° Suivant le mode d'inoculation et l'espèce d'animal choisie pour les expériences, la souche BCG, en tant que virus tuberculeux affaibli, mais *vivant*, détermine dans l'organisme animal des réactions spécifiques de tissus qui se manifestent par la formation, dans les différents organes, de cellules géantes et épithélioïdes.

3° La réaction locale dans les poumons (chez les lapins) à l'introduction intraveineuse de doses moyennes de BCG, se manifeste par la formation de tubercules. Dans la cavité péritonéale et dans le tissu cellulaire sous-cutané, les fortes doses de BCG entraînent la production de granulomes spécifiques. Mais ni ces granulomes, ni ces tubercules pulmonaires ne déterminent de généralisation dans l'organisme et, réinoculés à d'autres animaux, ils ne provoquent aucune lésion.

Au bout de quelque temps, ces formations locales spécifiques

régressent et disparaissent (cela est très évident dans les poumons des lapins) déjà après six mois.

4° On ne parvient pas à rendre de la virulence à la souche par passages des organes des animaux qui ont été une première fois infectés par la culture BCG. Dans les conditions de nos expériences, les caractères biologiques de la souche BCG se sont affirmés très stables.

5° En pratique, la souche BCG peut être considérée comme inoffensive, car, chez de nombreux animaux sensibles à la tuberculose, son inoculation n'a pas altéré l'état général de l'organisme animal et n'a pas provoqué l'apparition du tubercule spécifique de réinfection. Dans ce sens, *la souche BCG n'est pas tuberculigène*.

Après avoir exposé ci-dessus les résultats de nos expériences sur la question de la non-virulence et de l'absence du pouvoir tuberculigène de la souche BCG, je crois devoir rapporter les deux observations suivantes qui ont été achevées vers la fin d'octobre 1926 :

Les cobayes n°s 9 et 28, en même temps que tous les autres, avaient reçu, en juillet 1925, de la même source, l'émulsion BCG. Le cobaye n° 9 *per os* 50 milligrammes et le cobaye n° 28 par voie sous-cutanée 100 milligrammes. Le cobaye n° 9 vivait dans une cage avec d'autres cobayes qui avaient reçu en même temps que lui une dose analogue et même plus forte de BCG, *per os*, jusqu'à 300 milligrammes et le cobaye n° 28 avec ceux qui avaient reçu sous la peau la même dose, et une plus forte jusqu'à 200 milligrammes de BCG. Pendant douze mois ces deux cobayes n°s 9 et 28 ne présentèrent rien qui put les différencier des autres, ni attirer l'attention.

Or, en août 1926, c'est-à-dire après douze mois, en effectuant les réactions tuberculiniques intracutanées, notre attention fut attirée par l'apparition, chez ces deux cobayes, contrairement à ce qui se produisait chez les autres, d'une réaction en cocarde intracutanée avec nécrose, comme cela a lieu ordinairement chez les cobayes tuberculeux. Les cobayes furent sacrifiés et, à l'autopsie, on trouva chez tous les deux des lésions de tuberculose généralisée. Les deux cobayes avaient une adénite aiguë caséeuse des ganglions mésentériques et sous-maxillaires.

Par contre, chez le cobaye n° 28, le ganglion inguinal correspondant à l'endroit de l'injection de BCG ne présentait pas de changements marqués.

L'examen histologique attentif des organes de ces deux cobayes montra que le foyer initial était, chez le n° 9 ainsi que chez le n° 28, dans les ganglions sous-maxillaires, où le processus tuberculeux était le plus intense et le plus ancien. Il paraissait plus intense que celui qu'on observe habituellement à la suite de l'infection *per os* par une souche virulente.

Avec les organes des cobayes 9 et 28 on inocula deux cobayes et un lapin. Un mois et demi plus tard les deux cobayes avaient une tuberculose généralisée (l'un mourut, l'autre fut sacrifié déjà très malade). Le lapin, sacrifié en bon état, ayant augmenté de poids, montra à l'autopsie un processus tuberculeux local et des nodules pulmonaires. La souche en cause fut isolée.

Et voici les faits. Nous verrons s'ils sont de nature à modifier nos conclusions sur la non-virulence de la souche BCG.

Les réactions tuberculiniques intracutanées chez les cobayes n° 9 et n° 28, qui déterminèrent de la nécrose, faisaient soupçonner l'existence, chez ces cobayes d'une infection tuberculeuse d'un type différent de celle que produit le BCG. L'autopsie démontra l'existence d'une tuberculose généralisée. L'infection transmise à d'autres animaux fut la preuve que cette tuberculose réinoculable était due à un germe sûrement virulent. Or, toute une série de cobayes qui avaient reçu en même temps que les n° 9 et 28 l'émulsion BCG de la même source et à doses beaucoup plus considérables ne présentaient à l'autopsie aucune trace de tuberculose visible macroscopiquement ; de même, pendant les recherches que nous avons faites toute une année et demie avec la souche BCG sur beaucoup d'autres animaux, nous n'avons jamais une seule fois observé de tuberculose généralisée, même à la suite des inoculations faites avec les granulomes spécifiques.

D'autre part, le caractère, l'intensité et les voies de propagation du processus tuberculeux chez le cobaye n° 9, et surtout chez le n° 28 (infecté sous la peau par BCG), résultaient manifestement d'une infection *per os* très virulente, tout à fait différente de l'infection par BCG. L'ensemble de toutes ces données nous fait conclure que, malgré toutes les précautions

prises, les cobayes n°s 9 et 28 ont été accidentellement infectés avec une souche étrangère virulente, probablement du type *Humanus* (à en juger d'après l'état du lapin). Une enquête minutieuse nous expliqua dans la suite comment une infection tuberculeuse étrangère a pu s'introduire dans notre lot d'animaux à BCG.

On put établir que, malgré toute la peine qu'on s'était donnée pour isoler l'élevage BCG, en raison d'un changement dans le service cet élevage fut soigné pendant quelque temps, sur l'ordre de l'administration, par le serviteur de l'élevage tuberculeux. Ainsi, la possibilité d'une infection étrangère *per os* ne pouvait en aucun cas être exclue.

On peut se demander s'il est admissible qu'une mutation de la souche BCG, dans l'organisme des cobayes 9 et 28, en une forme virulente, ait pu se produire. Peut-être serait-ce discutable pour le cobaye n° 9, mais non pour le n° 28 qui avait été inoculé par le BCG sous la peau et qui a succombé à une infection évidemment contractée *per os*. La possibilité de mutation du BCG chez le cobaye n° 9 est d'ailleurs en contradiction trop évidente avec tout ce que nous avons observé sur les cobayes, les lapins, les bovins et les poulains, ainsi qu'il a été précédemment rapporté (sans parler des faits établis à ce sujet par le professeur Calmette) pour qu'on puisse affirmer que le processus tuberculeux chez le cobaye n° 9 ainsi que chez le n° 28 a été provoqué par une infection tuberculeuse virulente étrangère.

De tels exemples doivent retenir l'attention de ceux qui travaillent avec la souche BCG sur la nécessité d'une minutie extrême dans toutes les précautions prises. Ils doivent mettre en garde contre les conclusions hâtives sur les caractères biologiques de la souche BCG. C'est dans ce but que les observations sur les cobayes 9 et 28 ont été rapportées avec ces détails.

Sur les qualités vaccinantes de la souche BCG.

Les épreuves relatives aux qualités vaccinantes de la souche BCG ont été faites en collaboration avec le Dr Kochkine sur les cobayes et les lapins, et avec le professeur Agalli, le Dr Grigoro-

vitch, le Dr Obouchovsky et le Dr Stepanienko sur les bovins; les recherches anatomo-pathologiques avec le professeur K. F. Elenievsky, professeur Kraft Palei, agrégé Petroff. Les conclusions ont été établies avec le concours du professeur Elenievsky. En effectuant les expériences résumées ci-après, on s'est proposé d'approcher autant que possible des conditions des expériences faites par Calmette et ses collaborateurs. Pourtant, ce rapprochement ne se réalise que graduellement au cours du travail. Nous avons cherché à préciser :

1^o Le choix de la dose convenable de souche virulente capable d'infecter sûrement *per os* les rongeurs vaccinés;

2^o La variabilité de la contamination des rongeurs à l'infection *per os*;

3^o Le rôle de la présence de coccidiose et de cysticerques chez les lapins.

Il a paru nécessaire de suivre ponctuellement les indications de Calmette sur la vaccination *per os* des animaux très jeunes, car si l'on ne tient pas compte de celles-ci, le défaut d'imprégnation du système lymphatique par les bacilles BCG peut annuler l'effet de la vaccination. Ces réflexions expliquent le lien logique entre nos séries d'expériences, dont certaines sont encore en cours.

La vaccination fut faite *per os* sur huit groupes de cobayes et par voie sous-cutanée sur un seul. L'infection des témoins fut réalisée avec une souche de type *Humanus* (H. 41) et avec trois souches de type *Bovinus* (Bov. 14. Bov. II, Bov. Vallée).

L'infection des vaccinés eut lieu trois, quatre, et quatre mois et demi après la vaccination. Le poids des cobayes vaccinés d'un groupe se maintenait pendant la période de vaccination dans les limites de 315 à 385 grammes. Celui des 7 autres groupes, de 180 à 200 grammes et dans le groupe 9 de 85 à 165 grammes.

Les résultats que nous avons obtenus peuvent être résumés comme suit :

1^o L'immunisation des jeunes cobayes de moins de 180 grammes *per os* par la souche BCG, suivie d'une infection également *per os*, par différentes souches virulentes *tbc. hum.* et *bov.* n'empêche pas que, chez quelques-uns des vaccinés, comme chez les témoins, un processus tuberculeux se mani-

feste et qu'il apparaisse d'autant plus intense que le cobaye vacciné et infecté reste plus longtemps vivant.

2^o Après l'immunisation *per os* de jeunes cobayes ne pesant pas moins de 165 grammes par la souche BCG, suivie de l'infection par *Bov. Vallée*, on pouvait observer, chez une partie des cobayes vaccinés, une notable survie par rapport aux témoins; chez d'autres vaccinés, qui succombaient à des infections intercurrentes, on constatait un retard de la généralisation du processus anatomo-pathologique tuberculeux, et enfin, chez d'autres, également vaccinés qui étaient morts tuberculeux, les lésions se montraient identiques à celles des témoins.

3^o La vaccination des cobayes *per os* semble inefficace contre l'infection virulente réalisée par voie sous-cutanée.

4^o Notre attention a été attirée par certaines irrégularités de la contamination des cobayes effectuée *per os* avec des souches virulentes.

Dans la vaccination des lapins, lorsqu'elle s'est montrée efficace, on a constaté chez les témoins (n°s 136, 137, 138) des lésions de tuberculose généralisée très étendues qui ont amené la mort. Alors que, chez les sujets vaccinés par voie sous-cutanée, on n'a observé que dans des cas isolés (n° 79) d'importantes lésions tuberculeuses qui, cependant, n'ont pas été assez graves pour conduire l'animal à la mort.

Chez les autres sujets vaccinés par voie sous-cutanée le processus tuberculeux, ou bien ne s'est pas manifesté, ou bien est resté insignifiant. Lorsque, chez certains témoins (n°s 104, 105, 106), l'infection était macroscopiquement peu étendue, l'examen histologique montrait des tubercules dans les organes parenchymateux, principalement dans la rate, tandis que, chez les vaccinés (n°s 23, 24, 26, 46, 54), l'examen histologique ne faisait découvrir aucun tubercule.

Nos expériences obligent à conclure que le problème de la vaccination des rongeurs expérimentaux contre la tuberculose ne peut pas encore être considéré comme résolu. Toutefois, à mesure que les conditions de ces expériences se rapprochent de celles de Calmette, on voit que leurs résultats concordent avec ceux de ce savant, c'est-à-dire que, s'il ne peut pas être question d'une immunisation absolue des rongeurs de laboratoire contre

la tuberculose expérimentale, on constate normalement un retard appréciable dans le développement anatomo-pathologique du processus tuberculeux chez les sujets vaccinés.

EXPÉRIENCES SUR LES BOVINS.

Ainsi qu'on le voit d'après le tableau VIII, 13 bovins vaccinés et 4 témoins ont été employés dans ces expériences.

1^o Tous les témoins (15, 16, 17, 18) sont morts dans un court délai (jusqu'à un mois et demi) avec des phénomènes d'amalgrissement progressif, une forte fièvre, et ils ont présenté des lésions miliaires très étendues dans les poumons (Professeur Kraft-Palée et agrégé Petroff).

2^o Tous les sujets vaccinés (prémunis), à l'exception du n° 9 qui succomba à une cause étrangère, ont survécu avec un bon état général et une température normale.

3^o Le n° 9 vacciné est mort un mois et demi après l'infection intraveineuse de contrôle par le Bov. Vallée. Son autopsie ne révéla aucune lésion tuberculeuse, mais une dégénérescence graisseuse du foie et une obstruction de l'estomac (Professeur Kraft-Palei et agrégé Petroff).

4^o L'autopsie a montré, chez les vaccinés n°s 7 et 11, sacrifiés trois mois après l'infection intraveineuse virulente par le B. Vallée, une tuberculose nodulaire d'intensité moyenne chez le n° 11 et faible chez le n° 7. Cette forme de tuberculose ne semblait avoir aucun retentissement clinique sur l'état des bovins (Professeur Elenievsky, professeur Kraft Palei, agrégé Petroff).

5^o Dans le poumon gauche du sujet vacciné n° 1, tué trois mois et demi après l'infection intraveineuse par la souche Vallée, et qui était dans un état général très satisfaisant, on découvrit seulement 7 à 10 petits tubercules isolés tendant à la calcification (Professeur Elenievsky, professeur Kraft Palei, agrégé Petroff).

6^o Les bovins vaccinés n°s 3 et 8 ont été sacrifiés le 8 novembre 1926, six mois après l'épreuve virulente. Le n° 3 présentait quelques tubercules isolés sous-pleuraux et un plus grand nombre dispersés dans le parenchyme pulmonaire, mais sans tendance évolutive. Chez le n° 8 on trouva quelques nodules

calcifiés dans les ganglions bronchiques et médiastinaux, ainsi que de rares nodules pulmonaires avec un peu d'hyperplasie séreuse de la plèvre.

7^o Le bovin vacciné n° 13 a été sacrifié le 20 janvier 1927. Son autopsie fit découvrir trois tubercules dans les poumons et un sur le péricarde. Légère hyperplasie séreuse au niveau des 6^e, 11^e et 12^e côtes.

8^o Le bovin vacciné n° 14 a été sacrifié le 15 février 1927, soit dix mois après l'épreuve virulente. On trouve à la partie inférieure du poumon gauche une petite masse caséuse, grosse comme une noisette, entourée de 6 à 7 autres de la grosseur d'un pois. Un tubercule au sommet du poumon droit. Les ganglions bronchiques et médiastinaux sont absolument sains. Légère hyperplasie de la plèvre viscérale et pariétale. La nature du foyer caséux n'est pas encore précisée.

9^o Tous ces bovins vaccinés, autopsiés six, huit et dix mois après l'infection virulente d'épreuve, étaient cliniquement en parfait état. Température normale, bonne nutrition et embon-point très satisfaisant.

10^o Histologiquement les tubercules des bovins témoins offraient tous les caractères typiques de l'infection miliaire aiguë progressive, en voie de généralisation à tout le tissu pulmonaire, tandis que les tubercules des bovins vaccinés étaient circonscrits par du tissu conjonctif dans du tissu pulmonaire sain.

Si l'on prend en considération que l'infection spontanément contractée n'est jamais aussi massive et ne peut pas être comparée, comme gravité, à celle que réalise l'infection intraveineuse, il faut admettre que la résistance des bovins vaccinés est une conquête considérable et marque une étape importante dans la voie de l'immunisation active contre la tuberculose.

A tout ce qui a été dit précédemment, il faut encore ajouter que les expériences en vue d'étudier la vaccination des bovins par le BCG viennent d'être étendues à 400 bovins de différents âges qui, après avoir été vaccinés, sont observés dans diverses exploitations rurales (Professeur N. B. Agalli et D' Obouhovsky). Une partie d'entre eux se trouve dans les conditions du contact naturel avec le bétail tuberculeux; les observations qui seront faites à leur sujet seront publiées ultérieurement.

TABLEAU VIII. — Expériences sur les bovins. Age de la culture de BCG : vingt jours.
La culture fraîche est pesée après essorage.

NUMÉROS	DATE de l'inoculation du BCG	MODE D'INOCULATION du BCG dose en grammes	DATE d'infection par <i>B. Vallée</i> (0 gr. 005 intraveineuse (épreuve virulente))	INTERVALLE entre la vaccination et l'infection virulente	DATE de la mort ou de l'abatage
1	6 octobre 1925.	0,166 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 4 jours.	Tué le 25 août 1926.
2	6 octobre 1925.	0,166 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 4 jours.	
3	6 octobre 1925.	0,083 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 4 jours.	
4	6 octobre 1925.	0,083 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 4 jours.	
5	6 octobre 1925.	0,083 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 4 jours.	
6	6 octobre 1925.	0,083 (sous-cutan.).	—	—	Tué le 13 avril 1926.
7	8 octobre 1925.	0,083 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 2 jours.	Tué le 18 août 1926.
8	8 octobre 1925.	0,083 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 2 jours.	—
9	8 octobre 1925.	0,083 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 2 jours.	+ 27 juin 1926.
10	8 octobre 1925.	0,083 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	7 mois et 2 jours.	—

ÉTUDE DE LA VACCINATION ANTITUBERCULEUSE PAR LE BCG 351

quarante jours, repiquage fécond. Age de la culture de Bov. Vallée : un mois.
Résultats au 1^{er} septembre 1926).

DÉLAI DE SURVIE depuis l'infection par <i>B. Vallée</i>	POIDS LORS				CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES
	de la vaccination par <i>BCG</i>	de l'infection par <i>B. Vallée</i>	de la mort	Accroissement + diminution - à partir du moment de l'infection	
mois 1/2.	204	240	300	+ 60	Sept à dix tubercules isolés dans les poumons. Histologiquement quelques-uns étaient de nature parasitaire. Tuberclle épithélioïde dans la rate à l'examen histologique.
mois 2/3.	214	247	300	+ 53	
6 mois.	182	280	307	+ 27	Quelques tubercules isolés sous-pleuraux et dans les poumons, sans tendance à l'évolution.
mois 2/3.	82	145	168	+ 23	
mois 2/3.	78	105	150	+ 45	
ois et 7 jours.	73	—	91	+ 18	Pas de tuberculose apparente. Adénite mésentérique non spécifique. Hyperplasie des ganglions. Un granulome spécifique local à l'endroit de l'inoculation du BCG avec bacilles acido-résistants.
ois et 8 jours.	70	110	132	+ 22	Tuberculose nodulaire des poumons peu étendue avec tendance à la transformation fibreuse.
6 mois.	113	151	182	+ 31	Quelques tubercules calcifiés dans les ganglions bronchiques et médiastinaux.
mois 1/2.	124	182	162	- 20	Pas de tuberculose apparente. Dégénérescence graisseuse du foie. Estomac rempli de masses alimentaires.
	108	116			

NUMÉROS	DATE de l'inoculation du <i>BCCG</i>	MODE D'INOCULATION dose en grammes	DATE d'infection par <i>B. Vallée</i> (0 gr. 005 intraveineuse)	DÉLAI entre la vaccination et l'infection	DATE de la mort ou de l'abatage
11	14 août 1925.	0,100 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	8 mois et 26 jours.	Tué le 18 août
12	27 août 1925.	0,300 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	8 mois et 13 jours.	—
13	14 août 1925.	0,160 (sous-cutan.).	10 mai 1926.	8 mois et 26 jours.	—
14	20 août 1925.	0,100 (intravein.).	10 mai 1926.	8 mois et 20 jours.	—
19	20 août 1925.	0,200 (intravein.).	—	—	Tué le 13 avril
15	—	—	10 mai 1926.	—	+ 27 juin
16	—	—	10 mai 1926.	—	+ 10 juin
17	—	—	10 mai 1926.	—	+ 30 mai
18	—	—	10 mai 1926.	—	+ 19 juin
20	20 août 1925.	0,200 (intravein.).	—	—	—
21	20 août 1925.	0,200 (sous-cutan.).	—	—	—

DÉLAI DE SURVIE
depuis l'infection
par *B. Vallée*

mois et 8 jours.

8 mois
et 10 jours.

10 mois
et 5 jours.

8 mois
et 21 jours.

1 mois 1/2.

1 mois.

20 jours.

mois et 8 jours.

A I N S

12 mois 1/3. 140 — 300 + 160

12 mois 1/3. 88 — 284 + 196

POIDS LORS

de la vaccination
par BCG

de l'infection
par *B. Vallée*

de la mort

Accroissement +
diminution —
à partir du moment
de l'infection

CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Tuberculose nodulaire des poumons peu étendue avec tendance à la transformation fibreuse.

Trois tubercules dans les poumons et un sur le péricarde.

Petite masse caséuse dans la partie inférieure du poumon gauche, de nature encore indéterminée.

Pas de tuberculose apparente.

Tuberculose miliaire aiguë dans les poumons.

* * *

La prémunition des nouveau-nés (D^r M. Tzehnovitzer et D^r B. L. Jakhnis) a été entreprise après une suite de délibérations des membres de la Commission pour étudier le BCG avec le concours des pédiatres. La surveillance clinique et l'étude détaillée des observations relatives aux enfants prémunis incombent au chef du service d'enfants de l'Institut de la tuberculose à Kharkoff, le D^r Jakhnis. La vaccination est réglée en commun avec le D^r Tzehnovitzer. Le vaccin BCG provient de l'Institut bactériologique de Kharkoff (D^r T. A. Caroute). Les enfants prémunis se trouvent sous la surveillance continue des consultations de nourrissons. Outre l'observation directe de ces enfants dans les consultations, on réunit et conserve, pour être étudiés, les renseignements d'ordre social d'après un schéma adopté par la Commission (Voir ci-après le libellé de la carte du nouveau-né).

Le tableau IX, dressé par le D^r B. L. Jakhnis, donne les résultats connus jusqu'au 15 janvier 1927. Sans rien préjuger de l'avenir, et en ne tenant compte que des observations déjà faites sur ces quelques enfants, on peut affirmer que la vaccination par le BCG, suivant la technique instituée par Calmette, n'a déterminé aucun incident et n'a pas empêché la croissance normale.

* * *

De tout ce qui a été exposé ci-dessus, on peut tirer les conclusions suivantes :

1^o Le problème de la vaccination des rongeurs de laboratoire contre l'infection tuberculeuse expérimentale ne peut pas être actuellement considéré comme résolu. En se plaçant dans les conditions des expériences faites par Calmette, on constate les mêmes résultats qu'il a indiqués, c'est-à-dire, un retard notable dans l'évolution de la maladie chez les rongeurs vaccinés par rapport aux témoins;

2^o En ce qui concerne la vaccination des bovins, on constate, chez les sujets vaccinés, en comparaison avec les témoins,

Carte du nouveau-né prévenu par BCG.

Nom de l'Institution.....
Adresse.....

I

1. *Nom de famille et de baptême de l'enfant*.....
2. *Adresse de l'enfant*.....
3. *Son développement N.*.....
4. *Date de la naissance*.....
5. *Sexe*.....
6. *Poids à la naissance*.....
7. *Taille*..... *Contour de la tête*..... *de la poitrine*.....
8. *Né à terme*..... *avant terme (combien de mois)*.....
9. *Né asphyxié*.....
10. *Y a-t-il de l'ictère*.....
11. *Maladie du nombril*.....
12. *Vicius Cœrdis congénital*.....

II

13. *Prémunition par BCG*..... *phénomènes observés après cette ingestion*.....
- b) *Date de la deuxième ingestion de vaccin*..... *phénomènes observés*.....
- c) *Date de la troisième ingestion de vaccin*..... *phénomènes observés*.....

III

14. *Observations générales :*
Epreuve tuberculinique intracutanée après la première visite.....
Réaction.....
- Epreuve tuberculinique intracutanée après trois mois*..... *Réaction*.....
- Epreuve tuberculinique intracutanée après six mois*..... *Réaction*.....
- Epreuve tuberculinique intracutanée après neuf mois*..... *Réaction*.....
- Epreuve tuberculinique intracutanée après douze mois*..... *Réaction*.....
- Epreuve tuberculinique intracutanée après quinze mois*..... *Réaction*.....
- Epreuve tuberculinique intracutanée après dix-huit mois*..... *Réaction*.....
- Epreuve tuberculinique intracutanée après vingt-et-un mois*..... *Réaction*.....
- Epreuve tuberculinique intracutanée après vingt-quatre mois*..... *Réaction*.....
15. *Cessation de la surveillance*.....
16. *Cause de la cessation*.....
17. *Transféré sous la surveillance du service d'enfants du dispensaire*.....

MÉDECIN DE LA CONSULTATION,
N.

TABLEAU IX. — Prémunition des nouveau-nés à Kharkoff,
du 15 septembre 1925 au 15 janvier 1927.

Total des prémunis	420
Ont échappé à la surveillance	54
Sont vivants et surveillés	345
Morts de différentes causes	20
Morts de tuberculose	1 (1)
Des trois cent quarante-cinq vivants surveillés :	
Depuis douze à seize mois	236
Depuis six à douze mois	40
Depuis moins de six mois	69
Des trois cent quarante-cinq surveillés prémunis :	
Vivant dans des familles au contact de tuberculeux ouverts	24
Vivant dans des familles avec tuberculeux en évolution	72
Vivant dans des familles présumées tuberculeuses	47
Sans indications sur le contact dans la famille	202

Développement des enfants prémunis.

DÉVELOPPEMENT	DU NOMBRE des prémunis	DANS LES FAMILLES tuberculeuses ou présumées tuberculeuses	DANS LES FAMILLES non tuberculeuses
Normal	317 (94,2 p. 100)	138 (96,5 p. 100)	179 (87,2 p. 100)
Mauvais	28 (8,8 p. 100)	5 (3,5 p. 100)	23 (12,8 p. 100)

Causes du développement défectueux parmi trente-cinq prémunis.

Quantité insuffisante de lait chez la mère, mauvais allaitement	12
Mal soignés	6
Maladies infectieuses contractées	7
Absence de causes connues	13

(1) Enfant, issu d'une famille où le père est atteint de tuberculose pulmonaire caverneuse ouverte, est resté avec ce dernier en contact permanent très proche dans de mauvaises conditions domiciliaires et hygiéniques. Jusqu'à six mois, la croissance du bébé fut relativement normale, quoiqu'il souffrit souvent de bronchite. A partir du septième mois, apparaissent des phénomènes d'inflammation dans les poumons, la nutrition est faible, la température élevée. Mort à dix mois et demi. L'autopsie n'a pas pu être faite, mais d'après les données cliniques, la maladie peut être présumée de nature tuberculeuse (Dr B. L. Jakhnis).

Bien que le diagnostic n'ait pas été contrôlé, — ce décès fut considéré comme dû à la tuberculose.

une résistance manifeste contre l'infection intraveineuse virulente;

3° La preuve des effets protecteurs du BCG vis-à-vis de la

tuberculose chez les enfants ne pourra être définitivement établie que par des observations nombreuses, avec des éléments de contrôle bien étudiés, relatifs à la mortalité par tuberculose des nourrissons vaccinés; mais les faits exposés ci-dessus permettent de reconnaître comme fondée la proposition de Calmette sur la vaccination pratique des nouveau-nés, enfants et bovins;

5° En raison de l'innocuité de la souche BCG, on pourrait largement étendre la vaccination des nouveau-nés.

Mais, puisque, pour bien apprécier la méthode, les résultats les plus importants sont ceux qui se rapportent à la vaccination des enfants particulièrement menacés par l'infection tuberculeuse, il est nécessaire de vacciner en premier lieu les nouveau-nés des familles tuberculeuses.

TECHNIQUE DES CULTURES DE BCG

MILIEU D'ÉLECTION

PRÉPARATION ET CONSERVATION DES ÉMULSIONS VACCINALES CONTROLE DE LA NON-VIRULENCE

I. — Technique des cultures de BCG.

Les cultures de BCG peuvent être entretenues sur tous les milieux qui servent habituellement dans les laboratoires pour la culture des bacilles tuberculeux, principalement sur pommes de terre + bouillon de veau glycériné à 5 p. 100 de pH : 7 à 7,2.

Elles doivent être réensemencées tous les vingt ou, au plus, tous les vingt-cinq jours et les tubes maintenus, inclinés à angle de 15° environ (de telle sorte que l'extrémité inférieure de la pomme de terre reste seule au contact du bouillon), *dans une étuve bien exactement réglée à la température de 38° C.*

Pour la préparation des pommes de terre, il est recommandable d'en immerger pendant quelques heures les fragments (taillés à l'emporte-pièce) dans de l'eau contenant 10 grammes par litre de carbonate de soude. On les essore dans un linge et on les introduit dans des tubes étranglés de Roux (1) dont on remplit toute la partie inférieure, jusqu'à l'étranglement, avec le bouillon de veau glycériné à 5 p. 100 dont on a ajusté le pH à 7,2. On stérilise à 120° pendant trente minutes et on conserve les tubes à l'étuve pendant au moins trois jours pour s'assurer de leur pureté. Après l'ensemencement, qui doit être *largement effectué* avec une spatule de platine ou de nickel pur (*ne servant à aucun autre usage*), *en écrasant avec soin la semence sur toute la surface de la pomme de terre*, on capuchonne les tubes et on les maintient à la température d'une étuve bien réglée à 38°.

La culture est, dès le vingtième jour, assez abondante pour

(1) On peut se procurer ces tubes de Roux chez Leune, 28 bis, rue du Cardinal-Lemoine, Paris (V^e).

être employée à la préparation des émulsions vaccinales. Au delà de vingt-cinq jours il ne faut plus en faire usage, car les éléments microbiens en pleine activité de développement commencent alors à diminuer de nombre. Or, *il est indispensable que l'émulsion vaccinale renferme le plus possible d'éléments vivants, avec le minimum de bacilles morts ou dégénérés.*

Pour conserver à la culture de BCG ses caractères biochimiques essentiels, nous préférons, après dix cultures successives sur milieux glycérinés ordinaires, reporter la souche pendant deux ou trois passages sur pommes de terre cuites dans la bile de bœuf pure et préparées de la manière suivante :

On réunit dans un ballon le contenu de plusieurs vésicules biliaires aussi fraîches que possible. On stérilise à 120° pendant trente minutes et on conserve le ballon au repos pendant environ trois semaines à la température du laboratoire. Il s'y forme un abondant dépôt de pigments de couleur rouge brique qu'on sépare ensuite par filtration sur papier au moment de l'usage.

Des fragments de pommes de terre, découpés à l'emporte-pièce, sont immergés complètement dans cette bile à laquelle on ajoute 5 p. 100 de glycérine. On porte le tout au bain-marie à 75° pendant trois heures. Les pommes de terre sont ensuite égouttées et réparties en tubes étranglés de Roux qu'on remplit jusqu'à l'étranglement avec de la bile pure glycérinée à 5 p. 100. On stérilise trente minutes à 120°.

Ensemencé largement (en écrasant bien la semence sur toute la surface de la pomme de terre), le BCG pousse très vite et les cultures prennent un aspect tout à fait particulier qui ne ressemble en aucune manière à celui que présentent les cultures normales sur pommes de terre glycérinées. Déjà après dix jours à 38° toute la surface est couverte d'une couche crémeuse mince, gris verdâtre, qui s'épaissit peu à peu jusqu'au vingt-cinquième jour. Alors la pomme de terre est recouverte d'un enduit luisant, uni, de couleur café au lait, ressemblant à une vieille culture de morve.

La quantité de microbes qu'on peut obtenir d'un seul tube de pomme de terre est d'environ 0 gr. 600 (microbes pesés à l'état humide, essorés entre deux doubles de papier buvard stérile).

Les bacilles ainsi cultivés sont granuleux, grèles, et plus longs que sur les milieux habituels. Ils gardent les mêmes caractères de colorabilité par le procédé de Ziehl.

Après deux ou trois passages sur ce milieu (qui est celui grâce auquel la souche BCG a pu être obtenue), on reporte la culture sur pomme de terre glycérinée ordinaire où elle reprend aussitôt l'aspect que présentent normalement les bacilles tuberculeux.

A partir de la pomme de terre glycérinée ordinaire on peut passer sur les divers milieux liquides ou solides sans avoir à redouter que le BCG reprenne de la virulence.

* * *

Lorsque, pour la préparation des émulsions vaccinales, il est nécessaire d'obtenir de grandes quantités de microbes, les cultures en milieux liquides sont préférables, mais les bouillons de viande additionnés de peptone et de glycérine, de même que les bouillons à base de pulpe de pomme de terre, conviennent mal au BCG. Leur composition est trop inconstante.

Parmi les milieux synthétiques que nous avons étudiés, il en est un qui nous a donné des résultats très satisfaisants. C'est le milieu de Sauton, dont la composition est la suivante :

	EN GRAMMES par litre
Asparagine	4
Glycérine pure	60
Acide citrique	2
Phosphate bipotassique	0,5
Sulfate de magnésium	0,5
Citrate de fer ammoniacal	0,05
Eau	940

Après la dissolution totale de l'asparagine et des sels, le liquide est ajusté, avec de l'ammoniaque pure, au pH : 7,2, puis réparti par fractions de 150 cent. cubes dans des fioles cylindriques à fond plat de Fourneau, ou dans des ballons de 250 cent. cubes, et stérilisé à l'autoclave.

L'ensemencement se fait en surface avec un fragment de voile provenant d'une culture jeune sur pomme de terre-

bouillon glycériné ordinaire. Le développement se fait très vite à l'étuve à 38°. Il est complet en deux semaines, mais le voile augmente d'épaisseur jusqu'à la quatrième semaine. A ce moment le poids des bacilles fourni par chaque ballon est supérieur à 5 grammes.

On recueille les microbes sur un entonnoir à aspiration recouvert d'un capuchon de papier et garni de papier Berzélius stérile. On les essuie ensuite entre plusieurs feuilles du même papier Berzélius et, pour les peser, on les transporte aseptiquement avec une spatule dans une petite capsule de platine ou de nickel pur, fermée par un couvercle et stérilisée.

Chaque centigramme de culture essorée fraîche contient environ 400 millions de bacilles et forme l'une des trois doses qui sont employées pour la vaccination des enfants nouveau-nés par *voie buccale*.

Pour la vaccination des jeunes veaux, la dose (unique) est de 5 centigrammes, soit 2 milliards de bacilles, et cette dose doit être *injectée* dans le tissu cellulaire sous-cutané, en plein fanon (pli de la peau qui pend à la partie antéro-inférieure du cou).

II. — Préparation et conservation des émulsions vaccinales.

Les bacilles recueillis, essorés et pesés comme il a été dit ci-dessus, sont déposés dans un flacon stérile plat, en verre vert épais, contenant des billes de verre stérilisées de 5 millimètres de diamètre (1). Ce ballon, dans lequel on introduit au préalable une petite quantité du liquide conservateur, est agité pendant dix à quinze minutes pour dissocier les amas bacillaires, puis on complète en ajoutant la quantité de liquide nécessaire à la dilution jusqu'à 2 cent. cubes par centigramme de bacilles. Lorsque l'émulsion est bien homogène, sans grumeaux apparents, on la transvase, au moyen d'un siphon stérile, dans un récipient répartiteur qui permet de la distribuer aseptiquement par dose de 1 centigramme (2 cent. cubes) pour les enfants,

(1) Ces flacons, dont il existe plusieurs dimensions, de 10, 15 ou 20 centimètres de diamètre, ainsi que les billes, sont fournis par la Maison Leune, 28 bis, rue du Cardinal-Lemoine, à Paris (V^e).

de 5 centigrammes (5 cent. cubes) pour les veaux, dans des tubes qu'on scelle aussitôt à la lampe (1).

Il est indispensable que les émulsions vaccinales soient très homogènes et sans grumeaux. Celles qui sont destinées à être injectées, surtout par voie intraveineuse, aux animaux d'expérience, doivent être soigneusement préparées et débarrassées de tout flocculat.

Le liquide employé pour la dilution a la composition suivante par litre :

Glycérine pure, en grammes	40
Glucose pur, en grammes	10
Eau distillée, en centimètres cubes	1.000

ce liquide est stérilisé à l'autoclave.

Mais on peut aussi bien utiliser le milieu de Sauton, dilué au quart, stérile. L'un et l'autre de ces liquides conservent bien la vitalité des bacilles.

Nous avons mesuré cette conservation par l'ensemencement sur pomme de terre glycérinée d'une même quantité d'émulsion maintenue pendant des temps variables, en tubes scellés, à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière, ou en glacière aux environs de + 5°.

Les résultats de ces expériences ont montré qu'après dix jours, soit à la température du laboratoire, soit à la glacière, la culture est déjà apparente le cinquième jour.

L'émulsion préparée depuis vingt jours ne commence à donner des colonies que le neuvième jour; l'émulsion d'un mois, le treizième jour seulement.

Les mêmes ensemencements faits sur milieu de Petroff (IV gouttes par tube : 1 milligramme de BCG) permettent de compter les colonies. On constate alors qu'après dix jours de conservation à la température du laboratoire il s'est développé 73 colonies, contre 218 pour le BCG conservé à la glacière.

Après vingt jours, le nombre des colonies a été :

(1) Les tubes utilisés par l'Institut Pasteur sont fabriqués par E. Saint-Omer, 42, rue du Fer-à-Moulin, Paris (V^e). Nous avons fait construire une machine spéciale pour agiter mécaniquement les émulsions de BCG. Cette machine, mue par l'électricité, est fabriquée par C. Grundrich, 23, rue Armand-Barbès, à Lille.

Pour le BCG conservé à la température du laboratoire	2
Pour le BCG conservé à la glacière	14

Après trente jours :

Pour le BCG conservé à la température du laboratoire	2
Pour le BCG conservé à la glacière	12

Il est donc indiqué de n'utiliser, pour la vaccination, que des émulsions préparées depuis moins de dix jours. Si cette condition n'était pas remplie, on s'exposerait à ne faire absorber aux nouveau-nés, ou à n'injecter dans le fanon des jeunes veaux, que des cultures contenant un trop petit nombre de germes vivants et un trop grand nombre de bacilles morts. Or, nous savons que les premiers seuls peuvent conférer une résistance durable à l'égard des réinfections.

Voilà pourquoi dans les instructions qui accompagnent les doses de BCG il est indiqué qu'elles doivent être employées dans les *dix jours* qui suivent leur expédition.

III. — Contrôle de la non-virulence.

a) INOCULATION SOUS-CUTANÉE. — L'inoculation sous-cutanée de doses même énormes (jusqu'à 1 gramme) de BCG au cobaye, ou aux autres animaux sensibles à la tuberculose, est parfaitement inoffensive en ce sens qu'elle est incapable de provoquer une infection tuberculeuse mortelle.

Jusqu'à 3 milligrammes, soit environ 120 millions d'éléments microbiens vivants provenant d'une culture âgée de vingt à vingt-cinq jours (sur pomme de terre glycérinée ou sur le milieu synthétique de Sauton), l'inoculation sous-cutanée de BCG, soit au cobaye, soit au lapin, soit au singe, ne détermine généralement pas d'abcès ni de réaction ganglionnaire. Il en est de même chez l'homme et aussi chez le jeune enfant pour les doses inférieures à 0 milligr. 5. Il se forme seulement à l'endroit inoculé un petit nodule dur qui disparaît en quelques semaines sans laisser de traces.

Au delà de 5 milligrammes jusqu'à 1 centigramme ou davantage, chez l'homme et chez les animaux de laboratoire, on voit

apparaître dès le lendemain un œdème auquel succède un abcès froid qui, vers le dixième ou le douzième jour, tend à s'ouvrir à l'extérieur, suppure pendant deux à quatre semaines, puis se cicatrice. Le ganglion correspondant présente une légère tuméfaction qui s'efface bientôt.

Chez les jeunes bovins il est rare (deux à trois fois sur cent) que la dose de 5 centigrammes provoque la formation d'un abcès froid. S'il s'en produit, il suffit de donner, par une ponction au trocart, issue au pus, et l'abcès se cicatrice sans autre incident. Le plus souvent l'injection de 5 à 10 centigrammes de BCG dans le tissu cellulaire lâche du fanon détermine seulement la formation d'un nodule induré, gros comme une petite noix et qui persiste très longtemps.

Les doses massives de 10 à 15 centigrammes provoquent parfois, chez le lapin et chez le cobaye, l'apparition, sur le foie et sur les poumons, de petits follicules tuberculeux qui guérissent spontanément et disparaissent après quelques semaines sans laisser de traces. *Ces tubercules ne sont jamais réinoculables.* Leur présence n'altère pas la santé des animaux.

Il importe de signaler que les grosses doses, supérieures à 5 centigrammes, provoquent fréquemment (surtout chez le cobaye) des infections par *microbes de sortie*, *pasteurellæ* ou autres, qui sont rapidement mortelles.

Si, à l'autopsie, des lésions viscérales sont découvertes, on doit éviter de les confondre avec celles de la *pseudo-tuberculose des rongeurs* due au cocco-bacille de Malassez et Vignal, bien étudiée et décrite depuis par G. Ramon (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXVIII, juin 1914, p. 585). Cette maladie, très fréquente dans les élevages, peut être aisément confondue avec la vraie tuberculose si l'on ne prend pas soin de faire un examen microscopique après coloration par la thionine ou le bleu de méthylène phéniqué, et d'ensemencer sur gélose où la culture se développe en vingt-quatre heures à 37° (On ne doit pas oublier que, même dans de tels cas, il peut exister dans les lésions de pseudo-tuberculose des bacilles BCG acido-résistants).

b) INOCULATION INTRAPÉRITONÉALE. — Par cette voie les petites doses de BCG sont très bien supportées et ne provoquent aucun trouble dans la santé de l'animal. A partir de 3 milligrammes,

il se produit une réaction épiploïque intense, avec formation de petits nodules plus ou moins conglomérés, qui finissent par se résorber et disparaître. Après deux ou trois mois on n'en trouve généralement plus de traces.

Pendant la période où ils persistent, si on les prélève pour les triturer et qu'on les inocule sous la peau de cobayes sains, ils ne déterminent aucun engorgement ganglionnaire ni aucune lésion tuberculeuse. Les bacilles, d'ailleurs colorables, qu'ils contiennent sont donc restés avirulents.

L'inoculation de fortes doses de BCG dans le péritoine peut déterminer, comme le feraient des bacilles tués par chauffage, la formation d'abcès froids de la paroi intestinale compliqués de péritonite adhésive et suivis de la mort de l'animal. Il est alors facile de constater que le pus de ces abcès péritonéaux, inoculé sous la peau de cobayes sains, est incapable de transmettre la tuberculose.

c) INOCULATION PAR VOIE INTRACARDIAQUE OU INTRAVEINEUSE. — Les doses de 1 à 10 milligrammes de BCG injectées en une seule fois, *en émulsion fine, bien homogène*, dans le cœur du cobaye ou dans la veine marginale de l'oreille du lapin, sont parfaitement tolérées. Les animaux qui les reçoivent, du moins les cobayes, présentent, en général aux environs du quinzième jour, une brusque tuméfaction de tout le système ganglionnaire, principalement apparente aux aines. Cette tuméfaction persiste une dizaine de jours, puis s'efface définitivement, et on n'observe plus aucun trouble de la santé.

Chez les animaux sacrifiés au cours de cette période réactionnelle suivant qu'ils ont reçu de fortes doses de BCG (10 milligrammes par exemple pour le cobaye, 10 à 25 milligrammes pour le lapin), on trouve généralement, dans la rate, le foie et les poumons, des lésions folliculaires visibles à l'œil nu et qui représentent de vrais tubercules.

Ces lésions guérissent spontanément en quelques semaines ou, au plus, chez le lapin, après cinq ou six mois, sans laisser de traces, pas même d'ilots de sclérose.

Si, pendant la phase où elles sont manifestes, on sacrifie les animaux qui les présentent et si on préleve des fragments des divers organes qui en contiennent, pour les triturer et les ino-

culer sous la peau de cobayes sains, on constate que ces derniers restent indéfiniment indemnes et ne font aucune lésion tuberculeuse, pas même ganglionnaire.

C'est une preuve évidente de la non-virulence du BCG et de son inaptitude à créer des lésions tuberculeuses transmissibles en séries.

d) EFFETS DU BCG ABSORBÉ PAR VOIE BUCCALE. — L'absorption *per os* de fortes doses de BCG jusqu'à 10 centigrammes provoque, chez le cobaye, après deux ou trois semaines, une tuméfaction fugace de tout le système ganglionnaire, surtout des ganglions mésentériques. Les animaux n'en paraissent d'ailleurs éprouver aucun malaise et ils restent en parfaite santé. Si on les sacrifie pendant cette période, on trouve dans les viscères, dans les ganglions trachéo-bronchiques, et dans les poumons de quelques-uns d'entre eux, des petites lésions folliculaires semblables à celles qu'on observe après les injections intraveineuses. Ces lésions contiennent des bacilles colorables par le procédé de Ziehl. Si on les prélève pour les broyer et qu'on les inocule sous la peau de cobayes sains, elles laissent ces derniers indemnes et ne transmettent pas la tuberculose en série.

* * *

Le BCG issu d'un bacille bovin originairement très virulent, cultivé et réensemencé tous les vingt jours pendant treize années, exclusivement sur bile de bœuf glycérinée à 5 p. 100, n'est donc plus virulent. Même introduit à doses massives dans les organismes sensibles, il est devenu inapte à provoquer la formation de tubercules réinoculables. Les lésions que déterminent ces doses massives sont exactement comparables à celles que produisent les bacilles tués par la chaleur ou par des substances chimiques.

On a pu craindre que, soit dans l'organisme animal, soit dans l'organisme humain, le BCG créant une infection latente ou occulte de longue durée finisse par récupérer de la virulence et par constituer un danger pour les sujets vaccinés, ou même pour leur entourage.

Aucun fait ne permet d'admettre que cette crainte soit

fondée. Dans aucun des nombreux laboratoires où le BCG a fait l'objet de recherches expérimentales on n'a réussi à lui restituer des propriétés tuberculigènes transmissibles, soit par passages successifs sur des cobayes de cultures ou de pulpe d'organes d'animaux vaccinés, soit par inoculation au veau ou au cobaye de bacilles vaccinants demeurés plus d'une année dans l'organisme de bovins, soit par tout autre artifice.

On est donc fondé à considérer la souche BCG comme constituant une race de bacille tuberculeux pourvue de caractères permanents et héréditaires qui la rendent inoffensive et qui autorisent et justifient son emploi pour la prémunition contre les infections bacillaires virulentes.

* * *

Nota. — Il est vivement recommandé de s'entourer de précautions convenables pour éviter que les cultures et que les animaux d'expériences puissent être accidentellement contaminés, soit avec des bacilles virulents provenant d'autres cultures ou d'autres animaux, soit avec des produits pouvant contenir des cocco-bacilles de pseudo-tuberculose.

Dans le but d'écartier toute cause d'erreur, on doit procéder aux manipulations du BCG dans un laboratoire spécial, avec des vases et instruments qui ne servent jamais à d'autres usages.

Il est également recommandable de tenir les animaux d'épreuve à l'abri de toute infection possible par des bacilles tuberculeux virulents provenant d'autres animaux ou de sujets bacillifères.

ERRATUM

Article : Variations de la cholestérol au cours de l'infection rabique, par A.-C. Marie.

Page 197, du n° 2, au lieu de :

$$\frac{3E}{P_1 \times H_2},$$

lire :

$$\frac{3H}{P_1 \times H_2}.$$

Le Gérant : G. MASSON.

